Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der
Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. P. Plester

DIE REAKTION DES TROMMELFELLNAHEN GEHÖRGANGSABSCHNITTES AUF n-BUTYL-2-CYANOACRYLAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Günter Neidhart
aus Stuttgart

1978

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der
Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. P. Plester

DIE REAKTION DES TROMMELFELLNAHEN GEHÖRGANGSABSCHNITTES AUF n - BUTYL - 2 - CYANOACRYLAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Günter Neidhart
aus Stuttgart

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Professor Dr. E. Steinbach
(Professor Dr. D. Plester)

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. 1. KLEBSTOFFE IN DER MEDIZIN

A. Entwicklung der Biokleber innerhalb der Kunststoffchemie

B. Chemie der polymerisierenden Cyanoacrylat-Verbindungen

C. a) Anforderungen an Biokleber
b) Untersuchungen mit verschiedenen Homologen der Alkylcyanoacrylate und ihre Ergebnisse

2. HISTOACRYL

A. Besondere Eigenschaften und Anwendungstechnik

B. Indikationen und Kontraindikationen in der Humanmedizin

a) allgemein
aa) Indikationen
ab) Kontraindikationen
ac) Prognose

b) speziell: Mittelohrchirurgie

C. Histologische Untersuchungen

III. EIGENE TIEREXPERIMENTE

1. Vorbemerkungen
   - A. Versuchstiere
   - B. Anatomie des Kaninchenohres
     1. äußerer Gehörgang und Trommelfell
     2. Mittelohr
   - C. Operatives Vorgehen
   - D. Histologische Aufbereitung

2. Ergebnisse der eigenen Tierexperimente
   - A. Makroskopische Befunde
   - B. Mikroskopische Befunde
     - a) 2 Wochen nach Aufbringen von Histoacryl auf den trommelfellnahen Gehörgangsabschnitt – 7 Tiere
     - b) 4 Wochen " " " – 5 Tiere
     - c) 8 Wochen " " " – 5 Tiere
     - d) 16 Wochen " " " – 5 Tiere
     - e) 24 Wochen " " " – 5 Tiere
     - f) 36 Wochen " " " – 5 Tiere

3. Besprechung der Ergebnisse

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

I. E I N L E I T U N G

In den letzten Jahren wurden in Tübingen mehrere Dissertationen verfaßt, bei denen ein bestimmter Gewebekleber Anwendung fand. GRÜNINGER (75) brachte die verwendeten Substanzen auf Marbagelanstreifen auf, die er dann in den Gehörgang nahe an das Trommelfell schob. Er verglich die Reaktionen bei Marbagelan, einer resorbierbaren Gelatine-Tamponade, ohne zusätzliche Substanz, bei Marbagelan mit Tris - HCL - Puffer, der neuerdings zur Acidose-ausschaltung bei längerdauernden Narkosen verwandt wird, und bei Marbagelan mit dem "Biokleber" Histoacryl, einem n - Butyl - 2 - Cyanoacrylat. Der Klebstoff übte den stärksten Reiz auf die Gehörganghaut aus.

GRZIWOK (77) stellte nach Durchtrennung des Amboß-Steigbügelgelenks die Verbindung der Gehörknöchelchen durch Kleben mit Histoacryl wieder her. Sie fand Entzündungen im Schleimhautbindegewebe, Cholesteatome, Fremdkörperriesenzellen und Knochenreaktionen. Aufgrund der starken Gewebereaktionen lehnt sie die Verwendung von Histoacryl in der Mittelohrchirurgie ab.

RUPP (77) transplantierte autologe Knorpelspäne in das Mittelohr und fixierte mit Hilfe eines Gewebeklebers. Sie fand nach 4 Monaten zahlreiche Riesenzellen, starke Umbauvorgänge an den Gehörknöchelchen, den Transplantaten und den Knochenwänden. Auch Knochenarrosionen, Entzündungen und Epithel- und Bindegewebeproliferation wurden beobachtet.

Zur Fortsetzung der Untersuchungen mit Histoacryl wurde diesmal, im Unterschied zu GRÜNINGER, der Marbagelan als Trägersubstanz verwendete, ein Tropfen des Gewebeklebers direkt aus der Ampulle auf den Knochen des hinteren oberen Gehörgangsabschnittes aufgebracht.

II. 1. KLEBSTOFFE IN DER MEDIZIN

A. Entwicklung der Biokleber innerhalb der Kunststoffchemie

Die Entwicklung der Kunststoffchemie hat vielfache Auswirkungen auf die Medizin gezeigt. Ein Beispiel bilden die auf Kunststoffbasis entwickelten Klebstoffe.

Im Jahr 1900 war die Geburtsstunde der Kunststoffe und zugleich der in der Chirurgie heute verwendeten Polyacrylsäureester. In diesem Jahr schon hatte PECHMANN aus Tübingen vorausgesagt, daß die Polymerisate der Acrylsäureester in Zukunft eine große technische Bedeutung erlangen werden.

Am Anfang der 30er Jahre hatte die Firma ROHM und HAAS die Polymethylmethacrylate als feste Produkte zur Herstellung von Sicherheitsglas auf den Markt gebracht. Später hat man die Klebeeigenschaften der weichen Polymerisationsprodukte der Acrylsäureester entdeckt und unter dem Namen "Plexigum" auch als Zusatz zum Naturkautschuk und den Banusorten ausgenützt.

Im Jahr 1947 nahm ARDIS der Firma GOODRICH die Entwicklung von Herstellungsverfahren für Cyanoacrylate in Angriff. Im Jahre 1949 glückte ihm dann die Synthese des Methyl-2-Cyanoacrylats.

Erst 10 Jahre später, 1959, wurde zufällig die Klebewirkung des Cyanoacrylats durch die Chemiker COOVER, WICKER, JOYNER und SHEARER der Firma EASTMAN entdeckt, als bei einer Bestimmung des Brechungsindex zwei Refraktometerlinsen durch spontane Polymerisation eines monomeren Methyl-2-Cyanoacrylats unlösbar verklebten.

Die Entdecker beendeten ihre erste Veröffentlichung im Mai 1959 mit folgenden Worten:

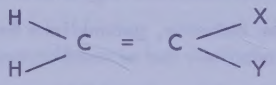
"Klebstoffe dieses Typs werden voraussichtlich ihre größte Anwendung im Haushalt und in der Industrie finden. Das schnelle Abbindungsvermögen mag mit Vorteil benutzt werden. Die Fähigkeit, eine große Skala unterschiedlicher Materialien zu kleben, macht den Klebstoff für eine Vielzahl industrieller Zwecke geeignet." Die Autoren erkannten zu diesem Zeitpunkt die ungeahnten Möglichkeiten der Anwendung ihrer Entdeckung in der Industrie, gedankliche Beziehungen zur Medizin bestanden aber keine.

Doch wenig später hatte die Klebefähigkeit auch bei den Chirurgen Interesse hervorgerufen. Sie beschäftigten sich mit diesem Material in der Absicht, seine Klebeeigenschaften zur Verbindung von Geweben zu verwenden. Das Kleben von Geweben sollte die klassische Methode der Nahtverbindung ersetzen, es wurde von einem "nahtlosen Verschluß" gesprochen.

Im amerikanischen Raum nahmen im Jahre 1960 CARTON und NATHAN Untersuchungen über die Verwendung des gefundenen Klebstoffes im medizinischen Bereich auf. Im selben Jahr wurde aber auch in Deutschland begonnen, polymerisierende Cyanoacrylatverbindungen auf ihre Eignung zum Ersatz der chirurgischen Naht zu überprüfen. Die Herstellungsverfahren der 2 - Cyanoacrylsäurealkylester wurden später immer wieder verfeinert und verbessert. An der Weiterentwicklung haben sich hauptsächlich amerikanische, deutsche, japanische und französische Firmen beteiligt. In Österreich hat die Firma Koreska auf diesem Gebiet durch Herstellung des 2 - Cyanoacrylsäuremethylesters auf direktem Wege ohne Lösungsmittel maßgeblich mitgearbeitet.

B. Chemie der polymerisierenden Cyanoacrylatverbindungen

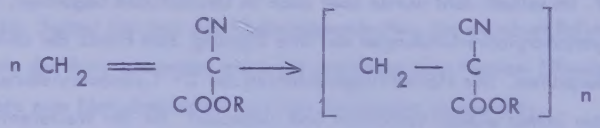
Acrylsäureverbindungen sind zu Kunststoffen polymerisierbare Glieder der Familie des 1,1 disubstituierten Äthylens vom

Formeltyp  , wobei X Wasserstoff

bei der Acrylsäure oder Methyl bei der Methaacrylsäure und Y die Carboxylgruppe darstellt.

Die polymeren freien Säuren haben fast keine Bedeutung erlangt. In Form ihrer Ester haben sie jedoch einen weiten Anwendungsbereich gefunden.

Cyanoacrylate, wobei X die Cyanogruppe darstellt, erwiesen sich als die hier beschriebenen ausgezeichneten Klebstoffe. Bei der Polymerisation lagern sich mehrere Moleküle der monomeren Verbindung zu Polymeren zusammen:



Bei der Polymerisation wird durch die Anwesenheit eines Anions die bestehende, sehr labile Doppelbindung aufgespalten. Dadurch kommt es durch Aneinanderlagerung der einzelnen Molekülgruppen zu langen Polymerisationsketten. Dieser anionische Reaktionsmechanismus wird durch alle Verbindungen mit freien Elektronenpaaren induziert; in zunehmendem Maße z. B. von Diäthyläther, Aceton, Methanol, Wasser. Da bereits die in der Luftfeuchtigkeit enthaltenen Hydroxylionen zur Auflösung des Polymerisationsvorgangs genügen, und im Gewebe ständig Wasser und weitere Verbindungen mit freien Elektronenpaaren vorhanden sind, erübrigt sich der Zusatz spezieller Katalysatoren.

Bei 2 - Cyanoacrylsäurealkylester handelt es sich also genau genommen um einen Zweikomponenten-Kleber, obwohl er zur Gruppe der kalthärtenden Einkomponenten-Klebstoffe zählt, was aber lediglich bedeutet, daß der Kleber direkt angewandt werden kann.

Der Polymerisationsvorgang ist exotherm, d. h. in Abhängigkeit von der polymerisierenden Menge und ihrer Polymerisationsgeschwindigkeit wird Wärme frei. Der Prozeß läuft auch bei niedrigen Temperaturen ab, wird jedoch durch höhere Temperaturen beschleunigt.

Das Monomer des 2 - Cyanoacrylsäuremethylesters stellt eine wasserdünne, klare Flüssigkeit dar. Man kann hochgereinigte Eindickungsmittel hinzufügen, so daß man Substanzen erhält, die in ihrer Konsistenz die Skala von dünnem Sirup zu dickem Gel durchlaufen. Bei der Suche nach besser verträglichen Gewebeklebstoffen als es das Methyl-Cyanoacrylat ist, ging man von der Überlegung aus, daß bei Veresterung der Cyanoacrylsäure mit höheren Kohlenwasserstoffen Klebstoffe mit besserer Gewebeverträglichkeit entstehen müßten. Die Anzahl der möglicherweise toxisch wirkenden Cyanogruppen nimmt in einer gegebenen Klebstoffmenge mit zunehmender Länge der Kohlenwasserstoffketten ab.

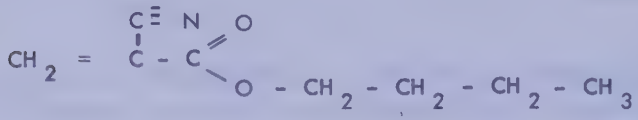
HEISS gab 1968 die Ergebnisse seiner Untersuchungen von Cyanoacrylatverbindungen mit Ketten von 1 - 10 Kohlenstoffatomen bekannt. Dabei fand er, daß die Aushärtungszeit der verwandten Klebstoffe mit zunehmender Molekülgröße länger wird, jedoch am lebenden Gewebe weniger stark als auf Glas und Metall. Gleichzeitig nimmt mit zunehmender Länge der Kohlenwasserstoffketten die Elastizität zu, während im gleichen Maß die mechanische Reißfestigkeit abnimmt.

Physikalische Eigenschaften der verschiedenen Cyanoacrylate

	Methyl	Butyl	Isobutyl	N 15	N 16	
Aushärtungszeit	5	10	12	15	18 sec.	Glas
	140	170	180	150	300 sec.	Aluminium
	5	7	5	15	30 sec.	Gewebe
mech. Zugfestigkeit	2,27	1,59	1,47	1,2	1,0 kg/mm^2	
Elastizität	gering	gut	ausreichend	groß	sehr groß	
Siedepunkt	48	81	67	72	102 °C	

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, stellt das Butyl-Cyanoacrylat eine glückliche Kombination von guter Elastizität bei noch hoher Reißfestigkeit dar.

Formel des Butyl-Cyanoacrylats



Weitere Untersuchungen von HEISS haben gezeigt, daß ein Mischen der Klebstoffe in jedem beliebigen Verhältnis möglich ist. Dadurch lassen sich die Klebstoffe hinsichtlich ihrer Elastizität und Polymerisationszeit entsprechend den Anforderungen spezieller Anwendungsgebiete exakt anpassen.

Bisherige Untersuchungen lassen erkennen, daß die polymerisierten Cyanoacrylatverbindungen aufschließbar sind. Dabei ist von Interesse, ob dieser Abbau im Gewebe durch Aufspaltung, Phagocytose oder enzymatisch erfolgt. LEONHARD (67) fand, daß das Polymerisat des Methyl-2-Cyanoacrylats in Gegenwart von Wasser zerlegt wird. Er konnte in vitro nach Kochen von polymeren Cyanoacrylatverbindungen in Wasser Formaldehyd und Cyanoacetat nachweisen.

Der Depolymerisationsprozeß müßte somit auch durch die extrazelluläre Flüssigkeit angeregt werden können. Die Produkte der Depolymerisation, Formaldehyd und Alkylcyanoacetet müßten allerdings eine Zellnekrose hervorrufen, da sich diese chemischen Substanzen nicht gewebefeindlich verhalten.

HEISS (68) dagegen vertritt die Ansicht, daß im Gewebe eine Spaltung durch Esterasen erfolgen kann. Dies würde im Beispiel des Butyl-Cyanoacrylats zur Spaltung in Poly-Cyanoacrylsäure und Butanol führen. Auch PURUCKER ist wie HEISS der Meinung, daß die Cyanogruppe einer Verseifung unterliegt und dabei eine Carboxylgruppe unter Abspalten von CO_2 decarboxyliert. Bei diesen Reaktionen ließe sich am Ende ein physiologischer Glutarsäureabbau denken.

REYNOLDS (66) konnte durch Untersuchungen mit C - 14 - markiertem Methyl - 2 - Cyanoacrylat feststellen, daß diese zur Klebung von Hautincisionen an Meerschweinchen verwandte Substanz rasch resorbiert und eliminiert wird. Dabei wurde der Hauptanteil mit 85 % durch den Urin und mit 8 % durch den Stuhl innerhalb der ersten 14 Tage ausgeschieden.

KASTENBAUER schrieb 1973, daß es sicher sei, daß ein Abbau der Cyanoacrylatsubstanz stattfindet, jedoch über welche Stufen und in welcher Form der Abbau des Polymerisats vor sich geht, zum Teil noch hypothetisch sei. Er schreibt den in der Frühphase der Wundheilung kontinuierlich freigesetzten C N - Gruppen eine traumatisierende Wirkung auf das Gewebe zu, die auch schon WOODWARD und Mitarbeiter (64/65) erkannten.

C. a) Anforderungen an Biokleber

Naturgemäß muß die Beurteilung der Klebstoffe zur Verwendung in der Humanmedizin sehr streng sein.

HEISS stellte 1968 folgende Forderungen an einen idealen Gewebeklebstoff:

1. Große Klebekraft (Reißfestigkeit) bei guter Elastizität
2. Schnelle Polymerisation, auch im feuchten Milieu, ohne Volumenänderung
3. Geringe Toxizität, besser völlige Reizlosigkeit in den verschiedenen Gewebearten
4. Rasche, innerhalb von Sekunden bis höchstens Minuten erfolgte Erhärtung
5. Keine karzinogenen Eigenschaften
6. Langsame Resorption während oder nach Abschluß einer ungestörten Wundheilung
7. Gute Sterilisationsmöglichkeit
8. Einfache Handhabung

BECK (66) führte einzelne Punkte genauer aus und fordert die Gewebeverträglichkeit sowohl des Monomers, des Polymers und auch der Abbauprodukte. Außerdem darf es bei der Polymerisation zu keiner unphysiologischen Hitzeentwicklung kommen.

LEONARD (68) stellte weiter fest, daß die Substanz, die als Gewebeklebstoff verwendet wird, das Gewebesubstrat befeuchten und sich darauf ausbreiten muß. Über den Abtransport des Polymers faßt sich LEONARD allgemeiner und spricht von einem biologischen Abbau.

Wie aus den im letzten Kapitel besprochenen chemischen Eigenschaften hervorgeht, sind in der Gruppe der Alkyl - 2 - Cyanoacrylate die oben aufgeführten Punkte 1 und 3 kontrovers. Denn je besser ein Klebstoff gewebeverträglich ist, das heißt, je weniger er eine chronische Gewebeirritation hervorruft, um so schlechter sind in der Regel seine Klebeeigenschaften.

b) Untersuchungen mit verschiedenen Homologen der Alkylcyanoacrylate und ihre Ergebnisse

Von mehreren Autoren wurden die Eigenschaften des 1959 von COOVER gefundenen Methyl - 2 - Cyanoacrylats als nicht besonders günstig beurteilt, insbesondere die Gewebefreundlichkeit und Toxizität. Bereits MORGENSTERN (55) und KARPOV (54) erwähnten in ihren Arbeiten die allergogenen Wirkungen und Toxizität von Acryl und Methacrylsäure und REX (60) die Toxizität der Cyanogruppe. Erste Untersuchungen machte LEWERS (63) über die Toxizität der Cyanoacrylatkleber.

TROUPP (64) berichtete, daß nach Versiegeln von 50 Arteriotomien bei Kaninchen mit Methyl-2-Cyanoacrylat-Monomer sich 16 mal ein Aneurysma entwickelte. Später (68) verglich er in Tierexperimenten diesen Klebstoff mit Isobutyl-Cyanoacrylat und kam zu dem Ergebnis, daß bei gleich günstigen Klebstoffeigenschaften Isobutyl-Cyanoacrylat weniger toxisch ist.

Auch Untersuchungen von HEISS, LEHMANN, LICK, WEISSBERG und WOODWARD (65, 65) ergaben speziell beim Methyl-Cyanoacrylat Anhaltspunkte für eine gewisse lokale Histotoxizität. Sie fanden in unmittelbarer Nähe des Klebstoffes schmale Nekrosesäume und eine deutliche Entzündungsreaktion. 1968 berichtete HEISS über eine Prüfung der Gewebsverträglichkeit der verschiedenen Homologen der Alkylcyanoacrylate anhand von Gewebekulturen mit embryonalen Rinderhautzellen und Hela-Zellen, für Viruszüchtung verwendete Epithelzellen eines Portiokarzinoms. Dabei zeigte sich, daß der Butyl- gegenüber dem Methylklebstoff eine eindeutig bessere Gewebeverträglichkeit besitzt. Klebstoffe mit längeren Kohlenwasserstoffketten schnitten wiederum schlechter ab, da sich wegen der langen Polymerisationszeit wohl größere Mengen der monomeren Substanz in der Nährflüssigkeit lösten und so das Wachstum der Kulturen beeinflußten.

Mit Hilfe von bakteriologischen Untersuchungen konnte HEISS zusammen mit LINZENMEIER zeigen, daß die bakteriziden Eigenschaften bei Methyl stärker ausgeprägt sind, als bei Butyl. Auch konnten sie nachweisen, daß Pilze und Sporen die Einschließung durch monomere Cyanoacrylate zu überleben vermögen und sich nach z. B. mechanischer Zerstörung des Polymers erneut vermehren können.

Deshalb ist für die medizinische Anwendung eine abschließende Sterilisation der Gewebeklebstoffe absolut notwendig.

Auch ROLLE (68) beschäftigte sich mit der bakteriziden Wirkung der Gewebekleber und stellte fest, daß sie mit zunehmender Länge der Seitenkette abnimmt.

PANI (68) erkannte bei Untersuchungen in vivo mit C-14-markierten Monomeren, daß die Toxizität mit Methyl am größten ist und bei den höheren Homologen der Alkylcyanoacrylate abnimmt. MANAX, FEEMSTER, IDEZUKI, DIETZMANN und LILLEHEI (68) experimentierten mit Methyl-2-Cyanoacrylat und Isobutyl-Cyanoacrylat und erkannten die geringere Toxizität des Klebstoffes mit der längeren Kohlenstoffkette.

Auch CONTZEN (68) ist der Überzeugung, daß durch Verwendung höherer Homologe der Cyanoacrylsäureester den Klebstoffen anhaftende Nachteile vielleicht vermieden werden können, wie z. B. die Histotoxizität, die relativ kurze Polymerisationszeit, die bald einsetzende Depolymerisation und Resorption des Kunststoff-Films mit Unterhaltung entsprechender Entzündungszustände.

GIEBEL (68) berichtete nach Klebungen mit verschiedenen Klebern an verschiedenen Geweben: "Das Methyl-Acrylat war auspolymerisiert sehr hart und starr, das Äthyl-Acrylat etwas weich, klebte nicht genügend fest. Zwischen Butyl- und Isobutyl-Acrylat sahen wir in der Klebung keinen wesentlichen Unterschied. Aus technisch operativen Gründen ziehen wir den schneller polymerisierenden, etwas visköseren Kleber vor."

OTA, MEZUNO, KENO und INOU (68) untersuchten 10 aus verschiedenen Alkyl-Cyanoacrylaten bestehende Klebstoffe durch Applikation auf die Adventitia der Arteria carotis communis von Hunden. Ergebnisse: Methyl-2-Cyanoacrylatkleber verursachten eine schwerere Gewebereaktion als andere Klebstoffe. Das Polymer wurde resorbiert und innerhalb von drei Monaten durch Zellinfiltrationen und fibröses Gewebe ersetzt. Die übrigen Alkylcyanoacrylatkleber blieben mehr

als 6 Monate lang unverändert.

Im Unterschied zu den bisherigen Ausführungen fanden ZINNER, STREIMEL und GOTTLOB (68) geringere toxische Gewebereaktionen nach Kleben von ausgedehnten Nierenparenchymdefekten mit Methyl-2-Cyanoacrylatmonomer.

SMYTH und KERR experimentierten 1970 und 1971 nacheinander mit Methylmethacrylat, Isobutyl-Cyanoacrylat und mit n-Butyl-2-Cyanoacrylat, indem sie die Substanz bei Katzen auf die Gehörknöchelchen und das Promontorium aufbrachten. Sie fanden eine relativ geringe Toxizität des Butylcyanoacrylats im Gegensatz zu den anderen Bioklebern. Es traten keine Innenohrschäden durch Wärme oder nekrotisierende Wirkung auf, doch stellten sie die schlechte Klebeeigenschaft des Butylesters heraus.

GOTTLOB (73) schreibt den relativ gut resorbierbaren Gewebeklebern (Methylacrylat) eine deutlich höhere Toxizität zu, als den nur langsam resorbierbaren.

KASTENBAUER (73) bestätigt nocheinmal, daß die traumatisierende Wirkung des Butyl-2-Cyanoacrylats geringer ist als die des Methyl-2-Cyanoacrylats.

Die Autoren sind sich also weitgehend einig, daß das Butylcyanoacrylat am ehesten den Anforderungen genügt, die an einen Gewebekleber zu stellen sind.

Besonders die geringere Toxizität, die größere Elastizität und die langsamere Resorption gegenüber dem in den 60er Jahren vorwiegend angewandten Methylcyanoacrylates sind entscheidend. Von Nachteil ist die geringere bakterizide Wirkung.

Der Butylester der Cyanoacrylsäure wird zur Zeit in fast allen Bereichen der Medizin angewandt; er wurde auch in den später beschriebenen eigenen Experimenten angewandt.

2. H I S T O A C R Y L

A. Besondere Eigenschaften und Anwendungstechnik

Der hier ausgewählte Gewebekleber Histoacryl blau der Firma BRAUN, Melsungen, ist der n-Butylester aus der Reihe der Cyanoacrylsäureester. Er liegt in Kunststoffampullen in monomerer Form vor. Histoacryl enthält einen Farbstoffzusatz, der es ermöglicht, die aufgetragene Schichtdicke zu beurteilen.

Nach Angaben des Herstellers können die zu verklebenden Gewebeteile direkt bestrichen werden; allerdings soll der Klebstoff nur in möglichst dünner Schicht aufgetragen werden - die Dicke des Klebstoff-Filmes ist bereits ausreichend, wenn derselbe eine schwache graublaue Färbung zeigt - und nur auf eine Seite der zu verklebenden Teile. In richtiger Adaption sollten dann die zu vereinigenden Gewebeteile eine Minute lang aneinandergedrückt werden. Die Polymerisationszeit beträgt 10 Sekunden; deshalb muß das Gewebe sofort exakt adaptiert werden. Eine spätere Korrektur ist nicht mehr möglich. Histoacryl kann nur unbedenklich verwendet werden, solange er sich in flüssigem Zustand befindet.

Das Gewebe sollte vor Anwendung des Klebstoffes möglichst trockengetupft werden, um eine ausreichende Festigkeit der Klebung zu erreichen und zu gewährleisten.

Auch CONTZEN (68) empfiehlt, hinsichtlich der Anwendungstechnik stets nur die geringste, eben ausreichende Monomerenmenge nur auf einer Seite der zu vereinigenden Gewebeteile zu applizieren, wobei die vorhandene Flüssigkeit (Blut, Gewebeflüssigkeit) abgetupft werden muß, um die Polymerisation zu mildern, so die Filmqualität zu verbessern, die Restmonomerenrate zu vermindern und das Polymerisat besser haften zu lassen. Die mechanische Belastungsfähigkeit wird beeinflußt von der Ausdehnung der Adaptionsflächen, einer dynamischen Dauerbelastung ist der Polymerfilm jedoch kaum gewachsen.

HEISS (68) betont ebenfalls, daß so wenig wie möglich Klebstoff zwischen die regenerierenden Wundflächen gebracht werden soll. Er adaptiert die zu klebenden Gewebeteile mittels Pinzetten, bei straffem Gewebe auch mit den Fingern. Den Klebstoff trägt er mit einem Pinsel oder einem Plastikapplikator auf die aneinandergelegten Ränder auf.

SURJAN und BODI (71) machten folgende Anmerkungen zur Gewebeklebetechnik:

1. Gewebekleber dürfen nur in kleinen Mengen und möglichst punktförmig angewandt werden. Größere Mengen verursachen entzündliche Reaktionen mit Ernährungsstörungen der Transplantate und mit unerwünschten Verwachsungen.

2. Man muß darauf achten, daß die Kleber nicht über große Flächen verschmiert werden.

3. Die Klebemittel sollen möglichst schnell verarbeitet werden.

Den obengenannten Forderungen für die Klebetechnik fügt LAMM (72) noch hinzu, daß beim Kleben von großen Flächen (Faszien-Schleimhautlappen) nicht die gesamte Fläche bestrichen werden soll, sondern daß man metenartige Anheftstellen bilden und lediglich auf die Schnittränder dünn Kleber auftragen soll.

B. Indikationen und Kontraindikationen in der Medizin

a) Allgemeiner Teil

aa) Indikationen

Das erste große Interesse für den Gewebekleber wurde geweckt, als man auf die Idee kam, die Nahttechnik einfach durch Verklebung der Hautwunden zu ersetzen.

Seit 1960 bereits verwenden HARTUNG und STAIB in zunehmendem Maße Klebstoffe zur Vereinigung von Hautwundrändern, seit 1965 vermehrt den 2 - Cyano-Acryl-n-Butylester. Dabei heben sie besonders die kosmetischen Ergebnisse hervor.

Auch CONTZEN (68) ist der Meinung, daß bei spannungsfrei zu adaptierenden Wundrändern durch die Adhäsion des bedeckenden Polymerfilms eine kosmetisch günstige Hautnarbe zu erzielen ist. HEISS und Mitarbeiter (68) kamen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die mittlere Reißfestigkeit geklebter Wunden deutlich über denen genähter lag.

HÄRING, MECHSNER und VAUBEL (63) berichten über die Anwendung des Gewebeklebers bei Schnitt-, Riß- und Bißwunden von 530 Patienten. Sie stellen folgende Vorteile gegenüber der konventionellen Nahttechnik heraus:

1) Zeit- und Materialersparnis
2) kosmetisch einwandfreie Narbenbildung ohne Wundheilungsstörungen
3) schmerzfreie Durchführung auch ohne Lokalanästhesie bei kleinen Läsionen

Als weiterer Punkt muß hinzugefügt werden, daß es

4) zu keiner möglichen Stichkanalinfektion kommen kann.

Nach Mitteilungen des Herstellers hat sich Histoacryl besonders in der kleinen Unfallchirurgie, vor allem bei Kindern und in der Keloidchirurgie bewährt.

Auch zur zusätzlichen Versorgung von Schleimhautnähten, als Abdichtung der Stichkanäle kann der Gewebekleber angewandt werden.

Magen-Darm-Trakt

HEISS (68) berichtet über mehrere Fälle, bei denen am Menschen mit bestem Erfolg das Klebeverfahren zur luft- und flüssigkeitsdichten Absicherung von Nähten am Duodenalstumpf, sowie beim Fistelverschluß und der Chirurgie des Dickdarms verwandt wurde.

Auch HARTUNG (68) empfiehlt den Gewebekleber an Magen und Darm als zusätzliche Sicherung bei Nähten.

CONTZEN (68) klebte auf Nahtstellen am Duodenum bei Hunden zur Sicherung Peritionallappen auf. Er ist der Ansicht, daß hier auch eine klinische Indikation gegeben ist.

Ferner wurde bei der Nobelschen Dünndarmduplikatur und der Dünndarmfaltung die Brauchbarkeit der Klebetechnik überprüft. Eine Kombination mit der konventionellen Nahttechnik ist hier stets zu empfehlen.

Niere

HARTUNG (68) berichtet aufgrund seiner Erfahrungen, daß an der Niere der Klebstoff der Naht offensichtlich überlegen ist, da Nekrosen durch Abschnürung von Gefäßen weitgehend vermieden werden können.

CONTZEN (68) weist auf die funktionell günstigen Ergebnisse im Hinblick auf Blutstillung und Verhütung von Urinfisteln in der rekonstruktiven Nierenchirurgie hin.

Untersuchungen von NEFF (69) weisen bezüglich der histopathologischen Befunde nach nahtloser Versorgung von Nierenparenchymwunden keine nennenswerten Besonderheiten auf.

Allerdings muß stets ein Schutz des Nierenhohlsystems beim Auftragen des Klebstoffs erfolgen.

Bronchus

CONTZEN, PAULUS und SENGER (68) fanden günstige Ergebnisse beim Aufkleben von Fascien- bzw. Pleurastreifen auf Bronchus-, Pleura-Fisteln, Bronchusinzisionen und vor allem auf den Bronchusstumpf. Auch HEISS erwähnt die Absicherung von Nähten am Bronchusstumpf durch den Gewebekleber.

Neurochirurgie

BETTAG (69) wandte Histoacryl zur Fixation von lyophilisierter Dura bei mehr als 200 Patienten komplikationslos an, insbesondere hinsichtlich der Einheilung. Doch muß dabei peinlichst darauf geachtet werden, den direkten Kontakt der Hirnoberfläche mit dem Klebstoff zu vermeiden, da sonst narbige Verwachsungen zwischen Dura und Hirnoberfläche die Folge sein könnten.

Rhinoplastik

KASTENBAUER (73) wandte den Gewebekleber beim Anfertigen eines Spanimplantates bei der Rhinoplastik an. Er hält es nur für möglich, wenn der Rippenspan nur an seinem Winkel und an einigen wenigen Stellen mit Minimaldosen punktförmig verschweißt wird.

CZARNECKI (74) verwandte Histoacryl bei 38 Patienten bei der Korrektur der Sattelnase, nachdem er vorher im Tierexperiment bezüglich der Haltbarkeit der Transplantate und der Gewebereaktionen gute Resultate erzielt hatte.

Gefäßchirurgie

Ganz spezielles Interesse besteht für die Verwendung des Klebstoffes in der Gefäßchirurgie.

HOFFMANN (64) warnte zwar vor der Anwendung von Kunststoffen in der Gefäßchirurgie, aber die Untersuchungen und Erfolge in den darauffolgenden Jahren gaben ihm nicht Recht. 1968 war die Entwicklung bereits so weit fortgeschritten, daß HEISS schon über verschiedene Techniken der Gefäßklebung berichten konnte.

MANAX (68) verschloß Gefäß- und Herzrisse mit Kunststoffkleber; er versuchte sich sogar im Verschluß intraventrikulärer Septumdefekte.

Ein weiterer Anwendungsbereich für Histoacryl, die Ohrchirurgie, wird in einem der nächsten Kapitel ausführlich besprochen.

ab) Kontraindikationen

Leber

HARTUNG (68) warnt vor der Anwendung der Gewebekleber an der Leber, da er ausgedehnte Nekrosen beobachten konnte. Auch MATSUMOTO (72) und Mitarbeiter kommen zu diesem Ergebnis.

Knochen

Auch hier hat es nicht an Versuchen gefehlt, dem Idealziel näher zu kommen, Knochenbrüche mit einem geeigneten Leim belastungsfähig zu fixieren.

GIEBEL (68) untersuchte die Möglichkeiten, mit einem Acrylat-Kleber Frakturen zu immobilisieren. Unter Belastung trat regelmäßig eine Dislokation auf.

Muskulatur

HARTUNG und STAIB (68) machten Reißfestigkeitsprüfungen mit 2-Cyano-Acryl-n-Butylester an der Bauchmuskulatur und stellten abschließend fest: "Für Muskulatur erscheint er uns ungeeignet."

Der Hersteller BRAUN warnt ferner vor Anwendung des Gewebeklebers Histoacryl auf der Hirnoberfläche sowie auch an anderen Teilen des Zentralnervensystems, da Zelluntergang und narbige Verwachsungen die Folge sein können.

Außerdem besteht bei Blutgefäßen im Bereich der Intima Thrombosegefahr, im Bereich der Media die Gefahr einer Nekrose.

ac) Prognose

Nachdem nun also die Gewebekleber, in den letzten Jahren vor allem das Butyl-Cyanoacrylat, Eingang in die Humanmedizin gefunden haben, ist zu erwarten, daß in den nächsten Jahren die Entwicklung auf diesem Gebiet weiter fortschreitet.

Eine routinemäßige klinische Verwendung finden derzeit die Klebstoffe wohl noch nicht, doch sollte ihre Anwendung stets in Erwägung gezogen werden. In der Medical School der University of Minnesota wurden zum Beispiel bereits klinische Vorschriften für die Verwendung von Klebern ausgearbeitet.

CONTZEN hofft, daß die Entwicklung so weit geht, daß die Indikationsliste auch die Transplantation ganzer Organe beinhaltet.

Gleichzeitig müssen auch die technischen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Anwendung der Klebesysteme weiterentwickelt werden, wie z. B. die Verbesserung der speziellen Applikation, durch die eine gleichmäßige Verteilung der geringsten, eben ausreichenden Monomerenmenge ermöglicht wird. In Amerika wurden bereits Applikatoren mit Spray-Effekt verwendet, die derzeitig den Anforderungen am ehesten gerecht werden.

b) Spezieller Teil

Mittelohrchirurgie

1965 wurden Gewebekleber zum ersten Mal in der rekonstruktiven Mittelohrchirurgie von KOIDE und WATSON und MAGUDA eingesetzt. KOIDE (65) benutzte ein trilene-di-isocyanat der Acrylsäure (Biobond) auf dem Gebiet der Tympanoplastik. Seine Ergebnisse im Hinblick auf 10 Fälle waren jedoch enttäuschend, denn das postoperative Hörvermögen ging innerhalb 1 Jahres wieder verloren. WATSON und MAGUDA (65) erprobten ebenfalls Biobond; dabei handelte es sich um reine Myringoplastiken.

FUJIWARA (66) und Mitarbeiter berichteten als erste über gute Resultate in 8 Fällen, in denen sie ein Gemisch von Biobond und Nitrile rubber zur Rekonstruktion der Gehörknöchelchenkette anwandten. Im selben Jahr waren ELPERN und ELBROND (66) mit einem Methylmethacrylat-Kleber erfolgreich, als sie defekte Gehörknöchelchen wiederherstellten.

Experimentell mit Meerschweinchen arbeitete TABB (68). Er setzte kleine Mengen von Isobutyl-2-Cyanoacrylat auf Gehörknöchelchen und knöcherne Wände der Paukenhöhle. Einen Anhalt für Gewebstoxizität oder Entzündung fand er dabei nicht. Mc. KELVIE (69) berichtete über die Anwendung von 2-Methylcyanoacrylat und Isobutylcyanoacrylat bei Tympanoplastiken. Dabei erzielte er hervorragende Klebeergebnisse.

VYSLONZIL (69) untersuchte die Verwendungsmöglichkeit von Klebern bei der Rekonstruktion der unterbrochenen Gehörknöchelchenkette. Zur Feststellung des Einflusses von Histoacryl auf das Gehörknöchelchengewebe und der erzielten Festigkeit der Verbindung entnahm er bei Kaninchen Hammer und Amboß, trennte sie, kittete sie wieder zusammen und implantierte sie wieder demselben Tier zwischen Löffelknorpel und Haut. Dabei ergab sich die ursprüngliche Festigkeit der Gehörknöchelchenverbindung. Außerdem formte er aus Ambeßresten funktionstüchtige lange Amboßschenkel und fixierte sie, nachdem er in die gebildete Gelenkpfanne den Gewebekleber

aufbrachte, in funktionsgerechter Lage zum Hammer. Auch nach Trennung der Synarthrose zwischen Hammer und Amboß erzielte er durch Kittung rasch eine Wiederherstellung.

OSTERWALD und SCHNIEDER (70) stellten nach Untersuchungen mit Histoacryl fest, daß der Gewebekleber eine wertvolle Ergänzung zu den bisherigen Techniken der Tympanoplastik ist. Sie sicherten in 24 Fällen die Kontakte einer neuaufgebrachten Gehörknöchelchenkette mit Histoacryl. Sie empfehlen die Substanz auch zur Blutstillung in Regionen, in denen sich eine Koogulation verbietet, z. B. in der Nähe des Nervus facialis.

SMYTH und KERR (71) experimentierten zuerst mit Methyl- und Isobutylcyanoacrylat im Mittelohr von Katzen. Dabei fanden sie starke Entzündungsreaktionen und sogar Osteonekrose. Später wandten sie Histoacryl an, das sich als relativ untoxisch herausstellte, aber ihrer Meinung nach nicht als zuverlässiges Klebemittel zu empfehlen ist.

Auch DECHER (71) konnte über Erfahrungen bei der Anwendung des Acrylsäurebutylesters der Fa. BRAUN bei Tympanoplastiken in 68 Fällen berichten. Er sieht folgende Indikationen für den Gewebekleber: Pexie eines als Kolumella präparierten Knöchelchens bei fehlendem Stapes, Überbrückung eines Defekts des langen Amboßschenkels, Re-Fixation des Ambosses nach Amboßextraktionen aus einer intakten Kette. Besonders in einem Fall, der nach 5 Jahren nachoperiert wurde, fand er die gute Verträglichkeit von Gewebeklebern im Mittelohr bestätigt.

SURJAN und BODI (71) wandten Gewebekleber in 15 Fällen an. 4mal bei Myringoplastiken, 11mal bei Kolumellisation und 2mal auch bei plastischem Ersatz der hinteren knöchernen Gehörgangswand. Sie bezeichneten die funktionellen Frühergebnisse als sehr gut; die in wenigen Fällen aufgetretenen geringgradigen lokalen Reaktionen waren ohne funktionelle Schäden wieder abgeklungen. Sie sind der Ansicht, daß Gewebekleber den Aufbau der Schalleitungskette erleichtern und einen physiologischen Zustand im Mittelohr herstellen.

GERLACH (71) fixierte bei der Rekonstruktion der hinteren Gehörgangswand zur Versteifung im defekten Teil lyophilisierte Dura mit Histoacryl am Knochen.

LAMM (72) berichtet über gute Erfahrungen mit Gewebekleber bei insgesamt 103 mittleren und größeren Operationen im HNO-Bereich und weist speziell auch auf die Verwendbarkeit bei Kontaktunterbrechungen der Schalleitungskette und bei der Kolumellabildung hin. SCHNIEDER (72) verwandte Histoacryl in 123 Fällen von Mittelohroperationen mit guten Ergebnissen. Am nützlichsten hält er es für die Rekonstruktion der Gehörknöchelchenkette; dabei sollen nur die kleinsten Mengen des Klebstoffes auf die Anteile appliziert werden, die in optimale Position gebracht worden sind.

KASTENBAUER (73) untersuchte das Verhalten des Gewebeklebers Histoacryl bei der Tympanoplastik in einer tierexperimentellen Studie. Ihm erscheint die Anwendung des Klebstoffes in niedriger Dosierung möglich. Zu demselben Ergebnis kamen auch VESTERHAUGE und SØRENSEN (73) nach der Applikation von Histoacryl in Mittelohren von 13 Meerschweinchen. SIEDENTOP (74) versuchte bei Hunden eine Rekonstruktion der Gehörknöchelchenkette mit Histoacryl und hält es trotz zahlreicher Gewebsreaktionen in der Mittelohrchirurgie für brauchbar. Im Gegensatz dazu hält KAUFMANN (74) die Acrylate für zu toxisch für den Gebrauch an Mittelohrstrukturen. Allerdings verwandte er bei seinen Versuchen Iso-butyl-2-cyanoacrylat (Coapt).

SCHOBEL (74) benützte bei Patienten zur Fixation der rekonstruierten Gehörknöchelchenkette kleinste Tröpfchen Histoacryl mit Erfolg. Auch CZARNECKI (74) aus Polen bezeichnet den Gewebekleber als großen Fortschritt in der Medizin. Er konnte über Erfahrungen in 22 klinischen Fällen berichten, in denen der n-Butylester der 2-Cyanoacrylsäure zur Rekonstruktion des Schalleitungsapparates angewandt wurde. Die Vereinigung der Knöchelchen war gut, die postoperative Heilung komplikationslos.

KRUMPHOLZ (74) deckte Defekte der knöchernen Gehörgangwand mit Knochentransplantaten und fixierte den Knochen mit Histoacryl-Gewebekleber.

C. Histologische Untersuchungen

Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, daß verschiedene Autoren bei der Untersuchung gleicher Kunststoffkleber auf biologische Verträglichkeit zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Diese Tatsache kann auf die Mitwirkung von Monomeren und Zusatzstoffen zurückzuführen sein; auch Verunreinigungen des Polymerisats können zu unerwünschten Reaktionen führen. Hat bereits vor der Verwendung eine geringe Polymerisation des Cyanoacrylat-Monomers begonnen, z. B. durch Verunreinigungen und zu hohe Lagerungstemperaturen, so wird die Klebekraft im Gewebe weitgehend behindert.

Eine ganz entscheidende Rolle spielt die Menge des angewandten Klebstoffes. Von fast allen Autoren wird immer wieder darauf hingewiesen, daß nur kleinste Tröpfchen Monomer starke Gewebsreaktionen so weit wie möglich eindämmen können. Auch die Wärmeentwicklung bei der Polymerisation ist von der verwendeten Klebstoffmenge abhängig, sie beträgt bei 1 mg Monomer etwa 40 °C.

CONTZEN (66) beobachtete lokale Entzündungsreaktionen, die seiner Ansicht nach durch Wärmefreisetzung bei der Polymerisation und durch Rest-Monomer im Gewebe, die mit der Körperflüssigkeit reagieren, hervorgerufen werden. Auch die Resorptionsvorgänge - in der Subcutis war der Polymerfilm durch körpereigene Abwehrvorgänge nach 12 Tagen zerstört und phagocytiert - verbindet er mit den Entzündungsreaktionen.

HÄRING (68) spricht von proliferativen Reaktionen, die langsam zu einer stabilen Einheilung des fremden Materials führen. Er fand mehrkernige Fremdkörperriesenzellen mit Klebstoffpartikel noch nach 4 Monaten im histologischen Schnitt und konnte deshalb keine Aussage über die Resorption des Polymerisats machen.

Nach Implantation von Butyl-2-Cyancacrylat in die Rückenmuskulatur von Meerschweinchen beobachten SAEGER, PLAGE, PFALZ (72) nach 7 Tagen eine deutliche Bindegewebsproliferation, die bis zum 65. Tag zunahm, Fremdkörperriesenzellen mit bis zu 20 Kernen und leukozytäre Infiltrate mit vielen eosinophilen Granulocyten. Vom 16. bis 95. Tag konnten sie zusätzlich Pigmentmakrophagen nachweisen. Bis zum 95. Tag konnte der Klebstoff färberisch deutlich dargestellt werden. Klebstoffbeladene Makrophagen waren vereinzelt nach 75 Tagen erkennbar. Nach 240 Tagen war ein breiter Saum von Fremdkörperriesenzellen, Histiozyten und Lymphozyten erkennbar.

Auch KASTENBAUER (73) konnte nach einem Jahr Histoacryl in der Paukenhöhle sogar makroskopisch nachweisen. Er nimmt an, daß der Abbau im Hohlraumsystem des Mittelohrs verzögert ist. In der direkten Umgebung der Klebestelle fand er Riesenzellen, die den Kleber phagocytieren. Der geklebte Gelenkbereich der Gehörknöchelchen und das Polymerisat waren von zartem Epithel oder straffem Bindegewebe, das auch den Gelenkspalt ausfüllte, überzogen. Ferner stellte KASTENBAUER fest, daß knöcherne Gewebspartien, z. B. der Amboßkörper, durch den exothermen Polymerisationsvorgang weniger gefährdet sind als knorpelige Partien, wie z. B. die Gelenkfläche der Gehörknöchelchen. Dies ist wahrscheinlich zurückzuführen auf den unterschiedlichen Verlust extrazellulären Wassers während der Polymerisation.

VESTERHAUGE und SØRENSEN (73) beobachteten bei ihren Versuchen mit Histoacryl im Anfangsstadium eine teilweise Zerstörung der Schleimhaut und des Periosts; Knochenzerstörung und Entzündung waren nach 7 bis 8 Wochen weiter fortgeschritten. Danach kam es zu Wiederaufbauprozessen. Der Klebstoff wurde an vielen Stellen, von Riesenzellen und Bindegeweben umgeben, wiedergefunden. 19 Wochen nach Applikation konnte Histoacryl noch im Mittelohr nachgewiesen werden. Für die fortdauernde Klebewirkung machen die Autoren die Wiederaufbauprozesse mit ihrer Nachbildung von Bindegewebe verantwortlich.

Auch GRÜNINGER (75) konnte in Kaninchengehörgängen mit Histoacryl einen starken Reiz und vielfältige Reaktionen auslösen. Auffällig ist, daß in 90 % der Fälle Cholesteatome, zum Teil mit enger Beziehung zum Knochen, entstanden; vereinzelt waren auch Fremdkörperriesenzellen, Granulationsgewebepolster und Nekrosen zu finden.

III. EIGENE TIEREXPERIMENTE

1. Vorbemerkungen

A. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten Kaninchen; bei diesen gibt es bezüglich der intrauterinen Gehörgangsentwicklung und des histologischen Baues der Gehörgangshaut kaum Unterschiede gegenüber den Verhältnissen am menschlichen Gehörgang (SCHRÖER 57).

Die Experimente wurden am linken Gehörgang bei 37 Kaninchen mit intaktem Trommelfell durchgeführt. Auch während der Operation blieben Trommelfell und Mittelohr unberührt. Im Rahmen einer anderen Versuchsreihe wurde bei denselben Tieren aus dem rechten Mittelohr der Amboß entnommen und auf die Schädeldecke verpflanzt.

Die Versuchstiere, sowohl männlichen als auch weiblichen Geschlechts, hatten ein Gewicht zwischen 2,0 und 4,0 kg. Es waren zum größten Teil sehr junge Tiere, die während der Versuchsdauer bei Ernährung mit dem üblichen Mischfutter deutlich an Gewicht zunahmen. Alle Tiere überlebten die Versuchszeit, die zwischen 2 Wochen und 36 Wochen dauerte.

B. Anatomie des Kaninchenohres (KOLMER 31)

1. Äußerer Gehörgang und Trommelfell

Der äußere Gehörgang ist von einer Fortsetzung der Epidermis ausgekleidet, mit wenig Haaren und dicht stehenden großen Talgdrüsen. Das Tympanicum des Kaninchens besitzt eine etwa 1 mm hohe scharfe Crista tympanica, die hinten mit einer Spina endet. Hinten oben ist die Crista auf etwa 2 mm unterbrochen. Der Grenzbogen des Trommelfells verbindet die Enden der Crista. Zwischen den Tympanicumschenkeln, die lateralwärts in den knöchernen Gehörgang übergehen, bleibt entsprechend dem Defekt der Crista ein Spalt, der durch straffes Bindegewebe

verschlossen ist. In dem Dreieck zwischen den Schenkeln und dem Grenzbogen ist die Shrapnell'sche Membran, auch Pars flaccida, eingelagert. Sie besitzt ein zellgefäß- und nervenreiches lockeres Bindegewebe; die äußere Fläche trägt mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel, die innere Fläche ein niedriges einschichtiges Epithel. Im Bereich des Manubrium (Hammergriff) - von hier ab wird der Trommelfellabschnitt als Pars tensa bezeichnet und besitzt eine bindegewebige Platte als Membrana propria - geht das äußere Epithel über in ein mehrschichtiges Epithel mit sehr niedrigen Zellen. In der unteren Hälfte des Trommelfells sowie beiderseits des Manubrium wird dasselbe einschichtig. Das Epithel der Shrapnell'schen Membran geht nach oben über in das derbe Plattenepithel des äußeren Gehörgangs.

Senkrecht auf dem Trommelfell steht der Hammergriff, der eine sehr dünne Knochenplatte darstellt. Ein T-förmiger Teil davon liegt in der Substanz des Trommelfells und erscheint auf Schnitten als knöcherne Membrana propria.

Das Trommelfell ist in der Mitte 30 µ, am Rande 60 µ, an einzelnen Stellen nur 7 µ dick.

2. Mittelohr

Das Mittelohr besteht aus der eigentlichen Trommelhöhle und der an sie anschließenden Bulla. Im Mittelohr befinden sich Hammer, Amboß, Steigbügel und die Chorda tympani. Die Paukenhöhlenschleimhaut ist zart; an Stellen, wo das Bindegewebe zur Überbrückung von Nischen stärker entwickelt ist, ist sie etwas dicker. Das Schleimhautepithel ist flach und plattenartig und zeigt nirgends mehr als zwei Schichten; in der Gegend der Tubenmündung wird es kubisch. Die Schleimhaut überkleidet auch alle freien Oberflächen der Knöchelchen und Muskelsehnen.

Zwei Mittelohrräume sind für uns von besonderer Bedeutung:
Der Kuppelraum der Paukenhöhle wird als Recessus epitympanicus bezeichnet. Seine seitliche Begrenzung ist die laterale Attikwand, die als dünne Knochenspange, ein Teil der Pars squamosa des Schläfenbeins, an die Shrapnellmembran anschließt.

In Verbindung mit dem Recessus epitympanicus steht der Prussack'sche Raum (Recessus membranae tympani superior), der nach außen durch die Membrana flaccida abgeschlossen wird. Seine mediale Wand bildet der Hammerhals und das laterale Hammerband, den Boden der kurze Hammerfortsatz.

C. Operatives Vorgehen

Die Versuchstiere wurden mit einer Injektion Evipan (15 - 20 mg/kg Körpergewicht) in die laterale Ohrvene in Narkose versetzt. Vor dem weiteren Vorgehen wurden die Haare im Operationsgebiet mit Hilfe einer Haarschneidemaschine entfernt und die Haut mit einem feuchten Lappen gesäubert. Dann wurde eine Lokalanästhesie mit Xylocain mit Adrenalinzusatz (1 : 250 000) im Operationsbereich durchgeführt. Um die Narkose über die Operationsdauer von 40 - 60 Minuten beizubehalten, wurde zusätzlich eine Äthertropfnarkose angewandt. In Seitenlage wurde der knorpelige Gehörgangsanteil palpiert und dann, möglichst nah am Übergang zum knöchernen Anteil, ein ca. 4 cm langer Hautschnitt gelegt. Die Muskulatur wurde zur Seite gedrängt und der Knorpel des äußeren Gehörgangs knapp vor dem knöchernen Anteil quer durchtrennt. Der eröffnete Gehörgang wurde mit Hilfe eines Wundsperrers aufgespreizt, so daß der knöcherne Gehörgangsanteil bis zum Trommelfell eingesehen werden konnte.

Mit einem scharfen Löffel wurde kurz vor dem Trommelfell die Gehörgangshaut im medialen knöchernen Gehörgangsanteil zerstört. Von der bereits ausführlich erwähnten Substanz, dem Gewebekleber Histoacryl, wurde ein Tropfen mittels einer Kunststoffkapillare auf den dafür vorbereiteten Knochen aufgebracht. Anschließend wurde der knorpelige Gehörgang, die Muskelschichten und die Haut mit Catgutfaden wieder vernäht. Ansonsten wurde keine weitere Maßnahme ergriffen. Postoperativ erhielten die Tiere keine Medikamente.

D. Histologische Aufbereitung

Nach Tötung der Tiere wurde die Bulla mit dem Mittelohr, dem Trommelfell und dem knöchernen Anteil des äußeren Gehörgangs herauspräpariert und in 5-%iger Formalinlösung fixiert. Um die anschließende Entkalkung durch Titriplex-III-Lösung nicht hinauszuzögern, mußten die Präparate so klein wie möglich geschnitten werden. Anschließend erfolgte die Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe (12 h), Methylbenzoat (1 - 2 h) und Benzol (15 Min.).

Nach Einbettung in Paraplast erhielt man ca. 2 x 2 x 2 cm große Blöcke, von denen Schnittserien von ca. 5 µ hergestellt wurden. Von jedem Präparat wurden ca. 30 Schnitte angefertigt, die anschließend mit Hämatoxylin-Eosin (H E) gefärbt wurden.

Präparate von 32 Tieren kamen zur Auswertung.

2. Ergebnisse der eigenen Tierexperimente

A. Makroskopische Befunde

Von den 32 Tieren, denen 1 Tropfen Histoacryl auf die knöcherne Gehörgangswand aufgebracht wurde, zeigen 21 Tiere keine makroskopischen Veränderungen des Gehörgangs, Trommelfells oder Mittelohrs.

Bei 5 Tieren erkennt man eine Verdickung der Gehörgangsepidermis, die noch ein verkleinertes Lumen beläßt; bei 6 weiteren Tieren ist sie so stark verbreitert, daß der Gehörgang ganz verschlossen ist. Wahrscheinlich liegt in diesen Fällen eine Otitis externa vor.

Bei einem dieser Tiere ist eine Perforation des Trommelfells sichtbar. Das Mittelohr ist präparationsbedingt nicht bei allen Tieren makroskopisch gleich gut einsehbar. Bei 4 Tieren konnten jedenfalls Eiteransammlungen festgestellt werden, die auf Mittelohrentzündungen schließen lassen.

B. Mikroskopische Befunde

a) 2 Wochen nach Aufbringen von Histoacryl auf den trommelfellnahen Gehörgangsabschnitt - 7 Tiere

Alle 7 Tiere zeigen eine Hyperplasie der Gehörgangsepidermis mit unterschiedlich starker Zapfen- (Epithelstränge in die Submucosa) und Zottenbildung (nach außen gerichtete Epithelhyperplasie). In allen Fällen ist sowohl die hintere als auch die vordere Gehörgangswand betroffen.

Bei 2 Tieren ist das Plattenepithel so stark verbreitet, daß das Lumen des Gehörgangs fast verschlossen ist. In den Gehörgängen der anderen Tiere liegt vereinzelt nekrotisches Gewebe, z. B. Eiter und abgeschilfertes Epithel (Abb. 2).

Die Submucosa ist bei allen Tieren unterschiedlich stark verbreitert und zeigt überall starke Vaskularisation; das Bindegewebe ist meist aufgelockert. Rundzelliniltrate sind bei 5 Tieren nachzuweisen, in 2 Fällen auch Fremdkörperriesenzellen. An mehreren umschriebenen Stellen ist der Gehörgangsknochen gering arrodiert. Bei 2 Tieren sind sehr starke Reaktionen am Knochen erkennbar; in einem Fall findet man in der Nähe der Knochendestruktion einige Knochenmarksräume, im anderen Lakunen mit lockerem Bindegewebe. Bei diesem Tier steht die Knochenresorption sicher in Zusammenhang mit einem benachbarten großen Cholesteatom der Submucosa (Abb. 1); an der vorderen Gehörgangswand sind hier 3 weitere Cholesteatome zu sehen.

Bei 3 anderen Tieren sind Gehörgangscholesteatome am Übergang vom knorpeligen zum knöchernen Anteil anzufinden.

An der lateralen Attikwand sind bei 4 weiteren Tieren Resorptionsvorgänge zu beobachten.

Der Shrapnell-Bereich des Trommelfells ist nur in einem Fall nicht verändert; bei den anderen 6 Tieren fällt stets eine verbreiterte Submucosa mit starker Vaskularisation

und vereinzelten Rundzellen auf. Bei 5 Tieren ist auch das Plattenepithel proliferiert und weist reichliche Zotten- und Zapfenbildung auf. Bei Tier 24 liegen ein Cholesteatom, bei Tier 29 drei Cholesteatome in der Shrapnell-Membran (Abb. 3). Die restlichen Trommelfellabschnitte sind bei einem Tier zerstört, bei 5 Tieren zart und unauffällig; bei Tier 24 ist das Trommelfell auch im Tensa-Bereich etwas verbreitert.

Bei dem Tier mit Trommelfellperforation liegt auch im Mittelohr nekrotisches Gewebe vor, das wahrscheinlich aus dem Gehörgang stammt.

Tier 23 weist eine leicht verbreiterte Submucosa im Recessus epitympanicus auf; ebenso Tier 24 und 25, bei denen z. T. mehrzeiliges Schleimhautepithel und katarrhalische Schleimhautproduktion auffällig sind.

Tabelle 1 Nach 2 Wochen

	Tier Nr.						
	23	24	25	26	27	28	29
Verbreiterung der Gehörgangshaut	+	+	+	+	+	+	+
Gehörgangscholesteatome	-	-	-	4	1	1	1
davon: hint. Wand				1	1	-	1
vord. Wand				3	-	1	-
Verbreiterung der lat. Attikwand	+	+	+	+	+	+	+
Attik-Cholesteatome	-	-	-	-	-	-	-
Verbreiterung des Shrapnell-Bereichs	-	+	+	+	+	+	+
Verbreiterung des Tensa-Bereichs	-	+	-	-	-	-	-
Shrapnell-Cholesteatome	-	1	-	-	-	-	3
Mittelohrcholesteatome	-	-	-	-	-	-	-
Hyperplasie der Mittelohrschleimhaut	+	+	-	-	-	+	-
Katarrhal. Reaktionen d. M.O.	-	+	+	+	-	-	-
Mittelohrentzündung	-	-	-	-	-	+	-

b) 4 Wochen nach Aufbringen von Histoacryl auf den trommelfellnahen Gehörgangsabschnitt - 5 Tiere

Bei allen 5 Kaninchen dieser Serie ist eine mäßige (Tier 37) bis überschießende (Tier 38) Reaktion des Gehörgangplattenepithels zu beobachten. Starke Zotten- und Zapfenbildungen bis hin zu polypartigen Wucherungen engen zusammen mit nekrotischem Gewebe das Gehörgangslumen teilweise stark ein.

Bei allen Tieren ist die Submucosa polsterartig verbreitert; oft findet man einzelne Rundzellen in das lockere, reichlich vaskularisierte Bindegewebe eingelagert.

Tier 36 läßt auch Fremdkörperriesenzellen vermutlich mit Fremdmaterialeinlagerungen erkennen. An der hinteren Gehörgangswand haben sich neben mehreren Plattenepithelinseln auch 2 Cholesteatome gebildet, in deren Nähe leichte Knochenarrosionen zu erkennen sind. Weitere große Cholesteatome liegen vor der Shrapnell-Membran selbst. Das letztere reicht fast bis an das Mittelohrschleimhautepithel und drängt dieses und die Submucosa vor sich her. Resorptionen der lateralen Attikwand sind hier ebenfalls zu beobachten.

Bei den anderen Tieren erkennt man zum Teil Ansätze zur Cholesteatombildung; in 2 Fällen ist jeweils eine Perlgeschwulst im äußeren Gehörgang ausgebildet.

Bei den Tieren 39 und 40 sind an der lateralen Attikwand umschriebene Bindegewebsbuchten mit Reaktionen am Knochen auffällig.

Submucosa und Plattenepithel sind bei allen 5 Tieren dieser Serie unterschiedlich stark proliferiert.

Das Trommelfell bei Tier 38 ist nicht identifizierbar; es erstrecken sich riesige Eiteransammlungen vom Gehörgang ins Mittohr hinein und füllen dort Räume wie z. B. den Recessus epitympanicus fast vollständig aus; ein Gehörknöchelchen ist jedoch zu erkennen. Die Schleimhaut des Mittelohrs ist stark verbreitert und enthält viele Rundzellen und Gefäße; der Knochen scheint an mehreren Stellen resorbiert

zu werden. Im Bindegewebe der noch vorhandenen Shrapnell-Membran ist eine große Lymphozytenansammlung sichtbar. Die Trommelfelle der anderen Tiere im Tensa-Bereich, ausgenommen ein Tier mit deutlich verbreiterter Lamina propria, unauffällig, die Submucosa und das Plattenepithel im Shrapnell-Bereich bis auf 1 Fall verbreitert.

Besonders starke Plattenepithelzapfen mit Ausbildung von Epithelzysten und einem großen Cholesteatom zeigt Tier 40 in der Pars flaccida des Trommelfells. Auch eine reichliche Gefäßneubildung im Bindegewebe wird hier offensichtlich.

Außer bei Tier 38 (siehe oben) sind noch in 2 weiteren Fällen Reaktionen im Mittelohr zu beobachten. Bei Tier 36 und 40 findet man vereinzelte katarrhalische Schleimmassen. Bei Tier 36 außerdem nekrotisches Gewebe. Die Schleimhaut ist in diesem Fall verbreitert, das Epithel mehrzeilig. Die Submucosa ist von dichtstehenden Rundzellen infiltriert. Die Veränderungen deuten auf eine abgelaufene Otitis media hin.

Die Mittelohren von 2 Tieren sind ohne Befund.

Tabelle 2 Veränderungen nach 4 Wochen

	Tier Nr.				
	36	37	38	39	40
Verbreiterung der Gehörgangshaut	+	+	+	+	+
Gehörgangscholesteatome	2	-	1	-	-
davon: hint. Wand	2	-	1	-	-
vord. Wand	+	-	-	-	-
Verbreiterung der lat. Attikwand	+	+	+	+	+
Attik-Cholesteatome	-	1	-	-	-
Verbreiterung der Shrapnell-Membran	+	+	+	+	+
Verbreiterung der Tensa-Membran	+	-	+	-	-
Shrapnell-Cholesteatom	2	-	-	-	1
Mittelohrcholesteatom	-	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 2:

	Tier Nr. 36	37	38	39	40
Hyperplasie der Mittelohrschleimhaut	+	-	+	-	-
Katarrhalische Reaktion d. M.O.	-	-	-	-	+
Mittelohrentzündung	+	-	+	-	-

c) 8 Wochen nach Aufbringen von Histoacryl auf den trommelfellnahen Gehörgangsabschnitt - 5 Tiere

Auch bei dieser Tierserie ist stets das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs verbreitert, mit besonders starker Zapfen- und Zottenbildung bei Tier 41, bei dem sich außerdem im Gehörgangslumen größere Anhäufungen von verklebtem nekrotischem Gewebe befinden.

Die Submucosa weist in allen 5 Fällen ein breites gefäßreiches Bindegewebspolster auf, das bei 4 Kaninchen von Rundzellen infiltriert ist und bei 2 Tieren vereinzelt Fremdkörperriesenzellen enthält. Im hinteren Gehörgangsabschnitt sind bei 3 Tieren insgesamt 4 ausgeprägte Cholesteatome und mehrere in der Entstehung befindliche Epithelzysten erkennbar. Knochenschädigungen treten meist in der Nähe dieser Gebilde auf.

1 Cholesteatom ist bei Tier 45 in der vorderen knöchernen Gehörgangswand sichtbar, ein weiteres größeres am Anfang der Shrapnell-Membran an der lateralen Attikwand, deren Submucosa wesentlich verbreitert ist. Das Trommelfell bei diesem Tier besitzt in der Pars flaccida ein mehrzeiliges Mittelohrschleimhautepithel, Plattenepithelzapfen ragen in dies verbreiterte Bindegewebe (Abb. 4). Die restlichen Anteile des Trommelfells sind wie bei den anderen 4 Tieren reizlos und unauffällig.

Bei den Tieren 41, 43 und 46 ist das Gehörgangsepithel im Shrapnell-Bereich jeweils unterschiedlich stark proliferiert, die hyperplastische Submucosa stets locker und reichlich vaskularisiert. Mittelohrreaktionen sind bei allen 5 Tieren zu beobachten; in einem Fall erkennt man lediglich leichte Schleimproduktion im Recessus epitympanicus. Die restlichen 4 Tiere zeigen zum Teil eine Verbreiterung der Mittelohrschleimhaut, manchmal mit mehrzeiligem Epithel, und außer katarrhalischen Substanzen findet man in 2 Fällen auch kleinere Eiteransammlungen, die auf eine Mittelohrentzündung hindeuten.

Eine Leukozytenimmigration hat in einem umschriebenen Bereich der Mittelohrschleimhaut des Tieres 41 stattgefunden.

Tabelle 3 Veränderungen nach 8 Wochen

	Tier Nr.				
	41	43	44	45	46
Verbreiterung der Gehörgangshaut					
Gehörgangscholesteatome	1	2	-	2	-
davon: hint. Wand	1	2	-	1	-
vord. Wand	-	-	+	1	-
Verbreiterung der lat. Attikwand	+	+	-	+	+
Attik-Cholesteatome	-	-	-	1	-
Verbreiterung der Shrapnell-Membran	+	+	-	+	+
Verbreiterung der Tensa-Membran	-	-	-	-	-
Shrapnell-Cholesteatom	-	-	-	-	-
Mittelohrcholesteatom	-	-	-	-	-
Hyperplasie der Mittelohrschleimhaut	+	+	-	+	+
Katarrhalische Reaktion d. M.O.	+	+	-	-	+
Mittelohrentzündung	-	-	+	+	-

d) 16 Wochen nach Aufbringen von Histoacryl auf den trommelfellnahen Gehörgangsabschnitt - 5 Tiere

Im Gegensatz zu den bisherigen Schnittserien finden wir hier nur bei einem Tier eine starke Plattenepithelwucherung mit Zotten- und Zapfenbildung im Gehörgang. Davor liegen zum Gehörgangslumen hin abgeschilferte Epithelzellen. Nur bei 2 weiteren Tieren zeigt sich lediglich eine mäßige Plattenepithelneubildung. Tier 31 weist ein sehr kleines Cholesteatom an der hinteren Gehörgangswand auf, Tier 30 zwei in der Submucosa des vorderen Gehörgangsabschnitts. Ansätze zur Perlgeschwulstbildung lassen sich in 2 weiteren Fällen erkennen. Die Submucosa erscheint bei allen 5 Tieren mehr oder weniger stark polsterartig verbreitert mit meist starker Vaskularisation.

Rundzellinfiltrate findet man nur bei Tier 34; Tier 33 besitzt ein Granulationsgewebepolster, das dem Plattenepithel aufliegt.

In einer Schnittserie sind mehrere Knochenmarksräume in der Knochenspange des hinteren Gehörgangsabschnittes vorhanden.

Außer den geringen Knochenarrosionen bei den anderen Tieren erkennt man einmal ein Einwachsen von derb-fibrösem Bindegewebe in den Knochen der lateralen Attikwand.

Die Tensa-Membran weist bei 2 Tieren eine geringe Verbreiterung der Lamina propria auf; bei den anderen Tieren ist sie schmal. Dagegen ist die Shrapnell-Membran im bindegewebigen Teil stets verbreitert; im epithelialen Teil der Außenohrseiten gibt es 2 Ohren, an denen eine Epithelproliferation erkennbar ist.

Bei Tier 33 fällt eine Verbreiterung der Submucosa in der Art und Weise auf, daß sie zu einer Einziehung der Shrapnell-Membran führt und den Prussack'schen Raum und teilweise auch den Recessus epitympanicus einengt. Das Schleimhautepithel ist in Hammernähe mehrzeilig. Bei 2 Tieren ist die Mittelohrschleimhaut zart und reaktionslos; 1 Fall mit leichter Bindegewebsverbreiterung und mehrzeiligem Epithel

liegt vor. Katarrhalische Schleimausscheidungen sind bei 3 Kaninchen zu beobachten (Abb. 5).

Tabelle 4 Veränderungen nach 16 Wochen

	Tier Nr.				
	30	31	32	33	34
Verbreiterung der Gehörgangshaut	+	-	+	+	-
Gehörgangscholesteatome	2	1	-	-	1
davon: hint. Wand	-	1	-	-	1
vord. Wand	2	-	-	-	-
Verbreiterung der lat. Attikwand	+	+	+	+	+
Attik - Cholesteatome	-	-	-	-	-
Verbreiterung der Shrapnell-Membran	+	+	+	+	+
Verbreiterung der Tensa-Membran	-	+	-	+	-
Shrapnell-Cholesteatom	-	-	-	-	-
Mittelohrcholesteatom	-	-	-	-	-
Hyperplasie der Mittelohrschleimhaut	-	-	-	-	-
Katarrhalische Reaktion d. M.O.	+	-	-	+	+
Mittelohrentzündung	-	-	-	-	-

e) 24 Wochen nach Aufbringen von Histoacryl auf den trommelfellnahen Gehörgangsabschnitt - 5 Tiere

Auch bei den Tieren mit der zweitlängsten Lebensdauer ist die Gehörgangsepidermis stets verbreitert, aber in geringerem Maße als bei den bisher betrachteten Präparaten. Plattenepithelzapfen und -zotten treten nur vereinzelt auf. Aufhäufungen von abgestoßenem nekrotischem Gewebe im Gehörgangslumen liegen in 3 Fällen vor.

Die Submucosa ist einmal unverändert und bei 4 Tieren leicht verbreitert; sie enthält nur bei Tier 49 ein kleines Cholesteatom im äußersten Anteil des auf dem

Schnitt dargestellten Meatus externus.

Der Gehörgangsknochen des Tieres 47 enthält viele intraossäre Gefäßkanäle und Knochenmarkräume. Bei Tier 49 erfolgt an der lateralen Attikwand eine Einwanderung von derbem Bindegewebe in die Knochenspange; bei Tier 50 fällt dort eine Zellensammlung auf. Eine leichte Hyperplasie der lateralen Attikwand ist überall zu erkennen. Die Schnittserie bei Tier 50 zeigt 2 kleine Cholesteatome, Tier 52 ein größeres in der Submucosa.

Die Shrapnell-Membran ist bei 4 Tieren sowohl im epithelialen als auch im bindegewebigen Anteil verbreitert, es kommt verschiedentlich zu Zapfenbildung und Plattenepithel-Inseln in der Submucosa, die außerdem auch bei 2 Tieren auffallend viele Entzündungszellen aufweist.

Ein großes Cholesteatom ist bei Tier 49 zu sehen. Es drängt die Submucosa in Richtung Mittelohr ab, so daß es zu einer deutlichen Einziehung des Shrapnell-Bereiches kommt und der Prussack'sche Raum erheblich eingeengt wird. Zwischen Bindegewebe und Schleimhautepithel sind Ansammlungen nekrotischer Zellen zu erkennen, die man auch im Recessus epitympanicus findet.

Gesondert zu erwähnen ist Tier 47 (Abb. 6, 7, 8), bei dem ein Cholesteatom, das in der Shrapnell-Membran entstanden sein muß, fast die ganze Bulla ausfüllt. Das Trommelfell ist zur Cholesteatomhaut geworden, bei der deutlich Schleimhautepithel, Lamina propria bzw. Submucosa und Plattenepithel zu erkennen sind, an einigen Stellen liegt auch nekrotisches Gewebe und Granulationsgewebe vor. Ein Gehörknöchelchen ist in dieser Schnittserie nicht zu erkennen. Ein weiteres großes, isoliertes Cholesteatom ist im Recessus epitympanicus vorhanden, der, wie auch andere Mittelohrabschnitte, eine verbreiterte Submucosa und zum Teil mehrzeiliges Schleimhautepithel aufweist.

Bei 3 Tieren ist das Mittelohr vollkommen reaktionslos.

Tabelle 5 Veränderungen nach 24 Wochen

	Tier Nr.				
	47	48	49	50	52
Verbreiterung der Gehörgangshaut	+	+	+	+	+
Gehörgangscholesteatome	-	-	1	-	-
davon: hint. Wand	-	-	-	-	-
vord. Wand	-	-	1	-	-
Verbreiterung der lat. Attikwand	+	+	+	+	+
Attik-Cholesteatome	-	-	-	2	1
Verbreiterung der Shrapnell-Membran	+	-	+	+	+
Verbreiterung der Tensa-Membran	+	-	+	-	-
Shrapnell-Cholesteatom	1	-	1	-	-
Mittelohrcholesteatom	2	-	-	-	-
Hyperplasie der Mittelohrschleimhaut	+	-	-	+	-
Katarrhalische Reaktion d. M.O.	-	-	-	-	-
Mittelohrentzündung	+	-	+	-	-

f) 36 Wochen nach Aufbringen von Histoacryl auf den trommelfellnahen Gehörgangsabschnitt - 5 Tiere

2 dieser Tiere zeigen keine Veränderung im Gehörgangsgewebe; bei ihnen scheinen die Auswirkungen des Klebstoffs auf die Epidermis bereits vollständig regeneriert zu sein.

Bei einem weiteren Tier ist das Plattenepithel gering, bei zwei sehr stark verbreitert mit erheblicher Zapfen- und Zottenbildung. Bei Tier 58 ist es zu einer exzessiven Wucherung und Narbengewebsbildung gekommen, so daß das Lumen vollständig verschlossen ist. In der dichten und wenig verbreiterten Submucosa dieses Kaninchens findet man im vorderen Gehörgangsabschnitt mehrere kleine Cholesteatomperlen und vereinzelt Rundzellinfiltrate. Leukozytenansammlungen erkennt man auch bei Tier 57, das aber wie auch ein anderer Schnitt, ein auf-

gelockertes, reichlich vaskularisiertes Bindegewebe besitzt.

Leichte Knochenarrosionen erkennt man in 3 Fällen; einmal sind viele Knochenmarksräume auffällig.

Besonders bemerkenswert ist die Knochenresorption bei Tier 58 in der Nähe eines großen Cholesteatoms an der lateralen Attikwand.

Die Shrapnellmembran ist bei einem Tier leicht, bei 2 Tieren sehr stark verbreitert, zweimal ist sie unauffällig.

Bei Tier 57 erkennt man anstelle des Trommelfells einen großen Plattenepithelpolyp, in dessen Umgebung auch Granulationsgewebe, aufgelockertes Bindegewebe und sehr viele Leukozyten bzw. Rundzellen zu finden sind. Vom Trommelfell selbst sind noch Teile der Lamina propria, des Tensa-Bereichs, die Submucosa der Shrapnell-Membran und der eingelagerte Hammerkopf identifizierbar. Das Schleimhautepithel des Mittelohrs und die Submucosa sind verbreitert; auch finden sich überall viele Entzündungszellen. Schleim und Eiter füllen den größten Teil des Tympanon aus, vor allem auch den Recessus epitympanicus.

Die Pars tensa des Trommelfells scheint bei 2 Tieren etwas verbreitert. Die Mittelohrschleimhaut ist in 3 Fällen zart und reizlos.

Besonders auffällig ist bei Tier 58 ein riesiges Cholesteatom, das den gesamten Recessus epitympanicus ausfüllt. Das Plattenepithel der Shrapnell-Membran ist sehr stark verbreitert mit starker Zotten- und Zapfenbildung. Ein darin entstandenes Cholesteatom hat die Submucosa und das Schleimhautepithel bis an die gegenüberliegende Wand des Mittelohrs gedrängt. Somit liegen 2 Epithelien im Recessus epitympanicus aneinander.

Im Knochen der Bulla sind Resorptionserscheinungen durch das Cholesteatom sichtbar.

Auch an der Spitze der lateralen Attikwand zeigen sich Reaktionen. So kann man eine Einwanderung von mesenchymalen Zellen in den Knochen beobachten.

Der Trommelfellabschnitt mit Hammerkopf und die Pars tensa sind nicht oder nur wenig verdrängt.

Die Submucosa im restlichen Mittelohr ist teilweise gering verbreitert und enthält vereinzelte Rundzellansammlungen.

Tabelle 6 Veränderungen nach 36 Wochen

	Tier Nr.				
	54	55	57	58	59
Verbreiterung der Gehörgangshaut	-	-	+	+	+
Gehörgangscholesteatome	-	-	-	-	-
davon: hint. Wand	-	-	-	-	-
vord. Wand	-	-	-	-	-
Verbreiterung der lat. Attikwand	-	-	+	+	+
Attik-Cholesteatome	-	-	-	1	-
Verbreiterung der Shrapnell-Membran	-	(+)	+	+	-
Verbreiterung der Tensa-Membran	-	-	+	+	-
Shrapnell-Cholesteatom	-	-	-	1	-
Mittelohrcholesteatom	-	-	-	1	-
Hyperplasie der Mittelohrschleimhaut	-	-	+	+	-
Katarrhalische Reaktion d. M.O.	-	-	-	-	-
Mittelohrentzündung	-	-	+	+	-

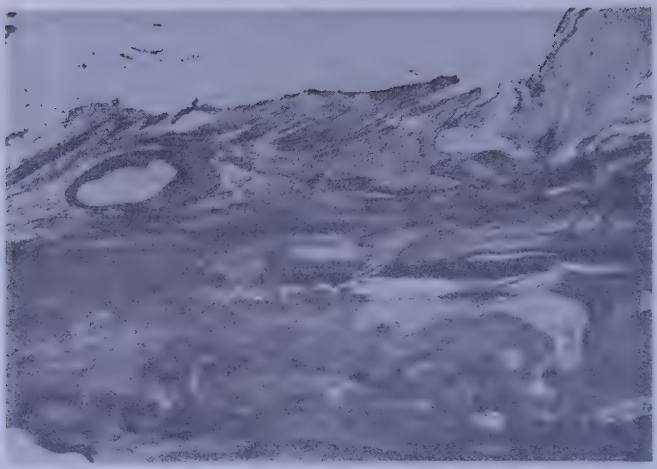


Abb. 1 Schwere Otitis externa mit Knochenresorption an der hinteren Gehörgangswand.
Cholesteatom in der benachbarten Submucosa.
2 Wochen nach Histoacrylapplikation.
HE, 62,5 x, Tier 0026

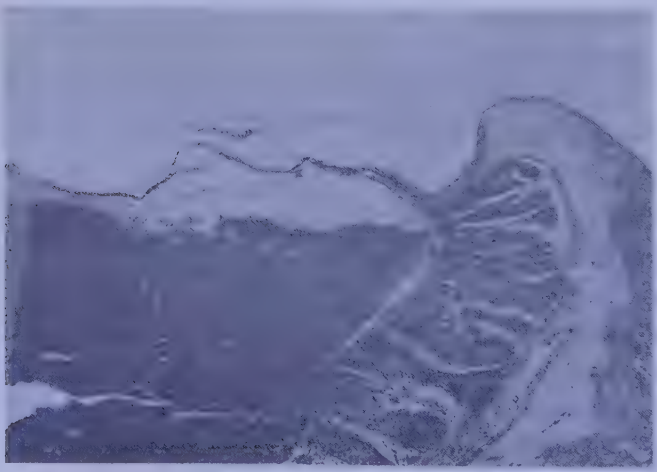


Abb. 2 Vorderer Gehörgangswinkel. Nekrotisches Gewebe im Gehörgang. Keine Cholesteatomentstehung am Trommelfellansatz.
2 Wochen nach Histoacrylapplikation.
HE, 160 x, Tier 0026

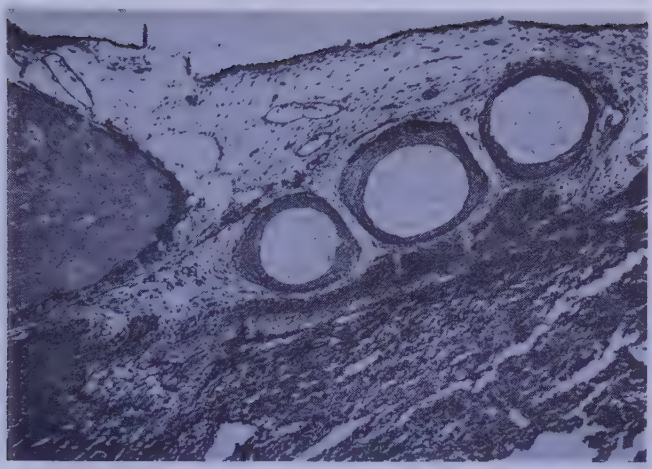


Abb. 3 Mehrere Cholesteatome in der verbreiterten Shrapnell-Membran.
2 Wochen nach Histoacrylapplikation.
HE, 160 x, Tier 0029

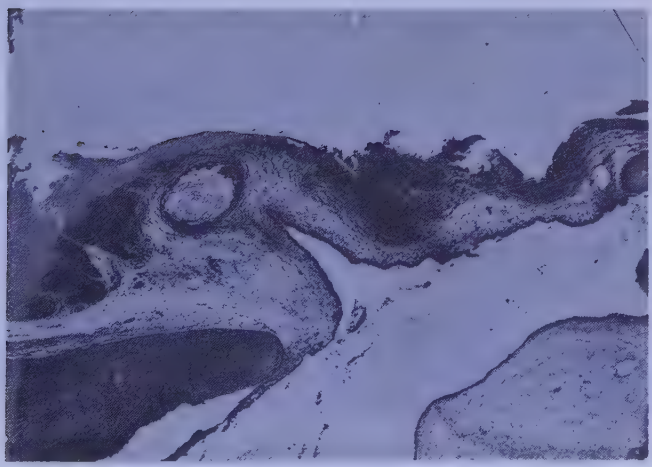


Abb. 4 Übersicht über die laterale Attikwand mit Trommelfellansatz.
Cholesteatom in der verbreiterten Shrapnell-Membran.
8 Wochen nach Histoacrylapplikation.
HE, 62,5 x, Tier 0045

Abb. 5 Verbreiterung der bindegewebigen Zwischenschicht an der lateralen Attikwand. Katarrhalische Mittelohrentzündung.
16 Wochen nach Histoacrylapplikation.
HE, 160 x, Tier 0033

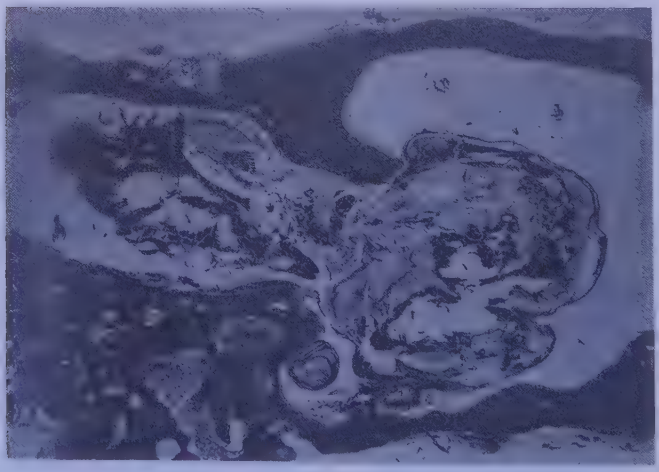


Abb. 6 Übersicht über 2 Mittelohrcholesteatome.
Die Cholesteatome haben das Trommelfell nicht zerstört, sondern verdrängen es in das Mittelohr.
a) Gehörgang b) Mittelohr
24 Wochen nach Histoacrylapplikation
HE, 16 x, Tier 0047

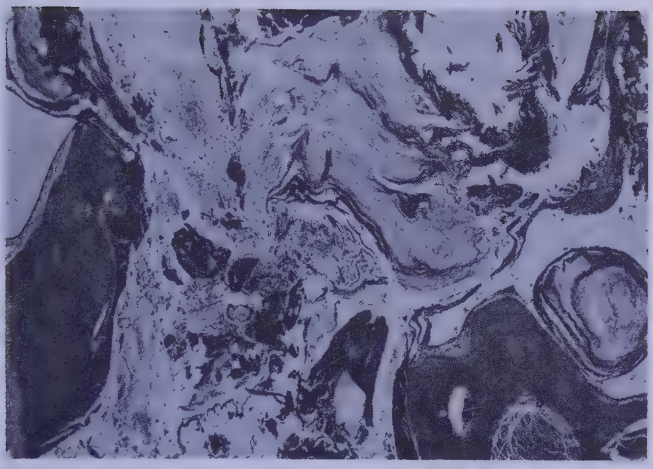


Abb. 7 Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 6.
HE, 39 x, Tier 0047

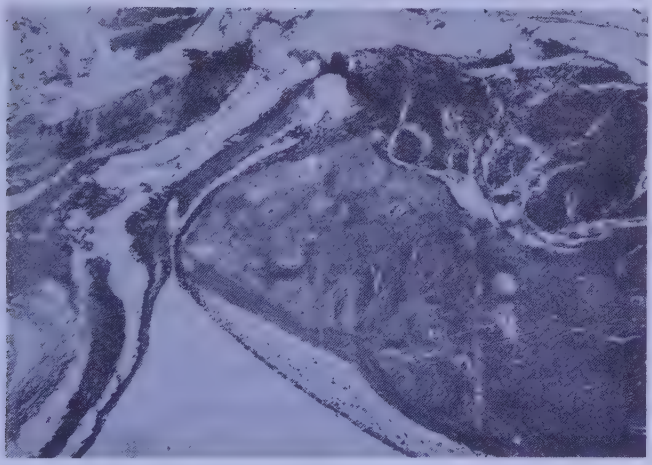


Abb. 8 Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 6.
Der vordere Gehörgangstrommelfellwinkel ist intakt, lediglich durch das riesige Cholesteatom verdrängt.
HE,160 x, Tier 0047

3. Besprechung der Ergebnisse

Bei n - Butyl - 2 - Cyanoacrylat handelt es sich um einen Biokleber, dessen Gewebeverträglichkeit von vielen Autoren angezweifelt wird. In dieser Arbeit sollten die Reaktionen beobachtet werden, die Histoacryl bei Applikation auf den trommelfellnahen Gehörgangsabschnitt hervorruft.

Tabelle 7 Zusammenfassung der Veränderungen

Zeitraum in Wochen	nach 2 Wo.	4 Wo.	8 Wo.	16 Wo.	24 Wo.	36 Wo.
Verbreiterung der Gehörgangshaut	7	5	5	3	5	3
Gehörgangscholesteatome	7	3	5	4	1	-
davon: hint. Wand	3	3	4	2	-	-
vord. Wand	4	-	1	2	1	-
Verbreiterung der lat. Attikwand	7	5	4	5	5	3
Attik-Cholesteatome	-	1	1	-	3	-
Verbreiterung der Shrapnell-Membran	6	5	4	5	4	3
Verbreiterung der Tensa-Membran	1	2	-	2	2	2
Shrapnell-Cholesteatom	4	3	-	-	1/1	1
Mittelohrcholesteatom	-	-	-	-	2	1
Hyperplasie der Mittelohrschleimhaut	3	2	4	1	2	2
Katarrhalische Reaktion d. M.O.	3	1	3	3	-	-
Mittelohrentzündung	1	2	2	-	2	2

Bei allen Tieren ist nach 2wöchiger Klebstoffreizung die Gehörgangshaut proliferiert. Verbreitert ist nicht nur das verhornende Plattenepithel, sondern auch das submucöse Bindegewebe. Bei allen Tieren sind Reaktionen an der lateralen Attikwand und bei 6 Tieren im Shrapnell-Bereich des Trommelfells vorhanden. 5 Fälle zeigen Cholesteatome, davon 2 mal in der Pars flaccida. Man kann vereinzelte Epithelinseln mit beginnender zentraler Verhornung beobachten, die als Vorstufen der Perlgeschwülste anzusehen sind. Die Veränderungen im Gehörgang entsprechen einer Otitis externa. Eine Otitis media, die bei einem Tier dieser Schnittserie besteht, kommt als Ursache der Cholesteatomentstehung nicht in Betracht. Geringe katarrhalische Reizungen der Mittelohrschleimhaut sind bei 3 Tieren vorhanden. 4 der insgesamt 11 beobachteten Cholesteatome liegen an der vorderen Gehörgangswand, doch liegt ein solches nie in der Pars tensa des Trommelfells vor.

Nach 4wöchiger Versuchsdauer besteht ebenfalls eine auffällige Hyperplasie der Gehörgangsepidermis, der lateralen Attikwand und der Shrapnell-Membran. Bei einem Tier mit intratympanalem Cholesteatom ist eine Mittelohrentzündung abgelaufen. Man erkennt deutlich, wie die Perlgeschwulst das lockere und reich vaskularisierte Bindegewebe und die Mittelohrschleimhaut vor sich herdrängt, so daß es zu einer Einziehung der Shrapnell-Membran und einer erheblichen Einengung des Prussack'schen Raumes kommt.

Die weiteren 6 vorliegenden Cholesteatome befinden sich in der lateralen Attikwand und im Shrapnell-Bereich. Polypartige Plattenepithelwucherungen in 2 Fällen führen zum Verschluß des Gehörgangs.

Die 8wöchige Gewebereizung hat in allen Fällen zu einer Hyperplasie der Gehörgangsepidermis mit multipler Zapfen- und Zottenbildung des Plattenepithels und zur Ausbildung von 5 Gehörgangs- und einem Attikwandcholesteatom geführt. Große Knochenmarksräume deuten bei Tier 46 auf umschriebene Knochenarrosionen hin. Das Trommelfell ist im Bereich der Pars flaccida 4 mal verbreitert; ebenso findet man 4 mal eine hyperplastische Mittelohrschleimhaut, die bei 3 Tieren eine katarrhalische Schleimbildung zur Folge hat und bei 2 Tieren wahrscheinlich auf einer abgelaufenen Otitis media beruht.

Die Verringerung der Epidermisreaktion sowie die Abnahme der beobachteten Rund- und Fremdkörperriesenzellen in der Submucosa geht mit einer Verminderung der Gehörgangscholesteatome einher.

Wahrscheinlich erfolgt die Reizbeantwortung auf Histoacryl im wesentlichen in den ersten Wochen. Ist bis zu diesem Zeitpunkt keine wesentliche Plattenepithelwucherung oder ein Cholesteatom entstanden, so regeneriert das gereizte Gewebe allmählich und erhält wieder seine normale Beschaffenheit.

3 der 5 Tiere mit 16wöchiger Histoacryleinwirkung zeigen eine Proliferation des Gehörgangsplattenepithels und der Submucosa. Die laterale Attikwand und die Shrapnell-Membran ist bei allen Tieren verbreitert; die Pars tensa zeigt zweimal eine verstärkte Lamina propria. Insgesamt sind nur noch 4 Cholesteatome bei 3 Tieren zu beobachten, davon 2 kleine in der vorderen, die anderen beiden in der hinteren Gehörgangswand. An der lateralen Attikwand in der Pars flaccida sind keine Cholesteatome entstanden. Kein Tier weist eine Mittelohrentzündung auf, aber 3 mal werden katarrhalische Schleimhautreaktionen, besonders im Recessus epitympanicus beobachtet.

Nach 24wöchiger Versuchsdauer liegen bei Tier 47 2 Mittelohrcholesteatome vor; ein bemerkenswerter Befund, da diese Perlgeschwülste erst nach 24 und 36 Wochen und nicht früher entstanden sind. Ein Cholesteatom liegt isoliert im Recessus epitympanicus und hat nur noch Kontakt mit der Schleimhaut, das zweite hat offensichtlich seinen Ursprung im Plattenepithel der Pars flaccida. Die mittelohrwärts vorgewölbte Submucosa und das Schleimhautepithel dienen als Perimatrix und erreichen an der gegenüberliegenden Bulla-Wand ebenfalls die Epithelauskleidung. An diesem Mittelohr liegt ein bakterieller Infekt vor. Die Gehörknöchelchen sind durch das Cholesteatom verdrängt worden.

3 Cholesteatome sind bei den restlichen Tieren dieser Serie in der lateralen Attikwand und eines in der Shrapnell-Membran lokalisiert. Die Gehörgangsepidermis und laterale Attikwand sind bei allen Tieren nur gering verbreitert, das anschließend

Trommelfell zeigt in 3 Fällen keine Reaktionen. Eine Otitis media ist in 2 Fällen abgelaufen.

Das bereits erwähnte Mittelohrcholesteatom bei der Serie mit der 36wöchigen Reizeinwirkung ist bei Tier 58 entstanden. Es ist von einer Wucherung des Shrapnell-Plattenepithels ausgegangen und füllt den ganzen Recessus epitympanicus aus. Dieses Tier weist eine weitere Perlgeschwulst an der lateralen Attikwand auf, an der deutliche Knochenresorptionen zu sehen sind.

2 Tiere dieser Reihe zeigen keine Reaktion auf das Histoacryl. Bei einem Tier besteht lediglich eine Verbreiterung der Gehörgangshaut und der lateralen Attikwand; 2 weitere Fälle besitzen verbreiterte Trommelfelle und eine hyperplastische Mittelohrschleimhaut.

Gemeinsame Befunde:

n = 32

Verbreiterung der Gehörgangshaut	28	87,5 %
Gehörgangscholesteatome	20	62,5 %
davon: hint. Wand	12	37,5 %
vord. Wand	8	25 %
Verbreiterung der lat. Attikwand	29	90,3 %
Attik-Cholesteatome	6	18,8 %
Verbreiterung der Shrapnell-Membran	27	84,4 %
Verbreiterung der Tensa-Membran	9	28,1 %
Shrapnell-Cholesteatom	8/2	31,3 %
Mittelohrcholesteatom	3	9,4 %
Hyperplasie der Mittelohrschleimhaut	14	43,8 %
Katarrhalische Reaktion d. M.O.	10	31,3 %
Mittelohrentzündung	9	28,1 %

IV. DISKUSSION

In dieser Arbeit sollten die Reaktionen der trommelfellnahen Gehörgangsepidermis auf die Einwirkung des Bioklebers n - Butyl - 2 - Cyanoacrylat untersucht werden. Bei den unterschiedlich langen Versuchszeiten ist die relativ häufige Entstehung von Cholesteatomen auffällig. Zunächst sollen folgende Punkte erörtert werden:

1) Der Begriff des Cholesteatoms
2) Nomenklatur
3) Pathogenese

1) Cholesteatome sind aus der Epidermis entstandene geschwulstartige Hohlbildungen. Der breiartige Detritus, bestehend aus zwiebelschalartig angelegten Epithelabschilferungen (Hornlamellen), wird von Plattenepithel, der Matrix, umgeben, das zusammen mit seiner bindegewebigen Hülle, der Perimatrix, die Cholesteatomhaut bildet (SCHWARZ 66). Den Begriff "Perlgeschwulst" prägte VIRCHOW (1855) des perlmutterartigen Glanzes wegen. Das Wort "Cholesteatom" erklärt sich aus der vermehrten Cholesterinablagerung, die auf den Zerfall der Epidermislamellen bei Luftabschluß zurückgeführt wird, und stammt von Joh. MÜLLER (1838). Vorher hatte schon CRUVEILHIER (1828) die Bezeichnung "tumeur perleé" gewählt.

2) SCHWARZ führte in den 40er Jahren die Bezeichnung "primäres Cholesteatom" für die von der Shrapnellschen Membran ausgehenden, von WITTMANN (33) als "genuin" beschriebenen Cholesteatome ein. Autoren wie ALBRECHT (50) und RÜEDI (57) folgten ihm. Geläufig sind auch die Begriffe "Shrapnellcholesteatom" (MAYER) oder epitympanales Cholesteatom (ALTMANN, STEURER).

Die von der Pars flaccida ausgehenden Cholesteatome entstehen dadurch, daß sich das Epithel der Shrapnell-Membran in das anliegende lockere Bindegewebe einsenkt und infolge eines entzündlichen oder auch mechanischen Reizes zu wuchern beginnt (HERMANN 59). Als sekundäre Cholesteatome werden die im Zusammenhang mit einer chronischen Otitis media in der Pars tensa des Trommelfells auftretenden Perlgeschwulste bezeichnet. Randständige Trommelfelldefekte ermöglichen dabei das Überwachsen der Gehörgangsepidermis in die Pauke.

3) Versuche, die Cholesteatomentstehung zu erklären, sind seit Beginn der Cholesteatomforschung (Joh. MÜLLER, 1838) von zahlreichen Autoren unternommen worden. Bis heute haben sich 4 Theorien daraus entwickelt: Die Entstehung

a) durch Keimversprengung
b) durch entzündliche Epithelmetaplasie
c) durch tumorartiges Wachstum
d) durch die Proliferationstendenz des Plattenepithels des äußeren Gehörgangs in die Paukenhöhle.

a) Die Theorie der embryonalen Keimversprengung, vertreten von MANASSE (17), MARX (38) und anderen, wird heute in Frage gestellt. Dieses sogenannte "Cholesteatoma verum" konnte von WITTMAACK (26), RÜEDI (48) und SCHWARZ (66) nicht gefunden werden.

b) Die meisten Autoren lehnen ebenfalls eine Epithelmetaplasie der Mittelohrschleimhaut ab (VIRCHOW, HABERMANN, BEZOLD, EIGLER, BERBERICH, FRIEDEMANN, SCHRÖER, SCHWARZ u.a.).

c) Die Tumorfrage hält MEYER (29) für eine solche der Definition. WITTMAACK und MANASSE dachten dabei an das progressive Wachstum der Cholesteatome, ALBRECHT an die Knochendestruktion mit Hilfe von

lockerem Bindegewebe. Als bösartiger Tumor ist das Cholesteatom auf keinen Fall anzusehen - SCHWARZ (66) - jedoch beobachteten LANGE (25), MARX (30), ALBRECHT (52) u. a. eine maligne Entartung des Plattenepithels als Folge des chronischen Reizes durch eine Mittelohrentzündung.

d) Heute wird überwiegend die Ansicht vertreten, daß das Plattenepithel vom äußeren Gehörgang in die Paukenhöhle einwuchert. Die Immigrationslehre von HABERMANN (1889) und BEZOLD (1890) war der Ursprung dieser Theorie. ALBRECHT, EIGLER, LANGE und SCHRÖER machten die Fähigkeit des Plattenepithels, auf exogene Reize hin,wie Entzündungen, Traumen und chemische Einwirkungen,mit verstärkter Proliferation und Zapfenbildung zu antworten, für die Immigration verantwortlich.

Erwähnenswert bleibt noch die Meinung von EIGLER (49) und LINK (52), die dem Plattenepithel der hinteren oberen Gehörgangswand eine besondere Vitalität zuschreiben, die sie entwicklungsgeschichtlich erklären.

In Anlehnung an die Arbeiten von GRÜNINGER (75) und BAYER (76), der 1/10 n NaOH und 1/10 n HCl auf Marbagelan als Reizsubstanzen in den äußeren Gehörgang einbrachte, blieben bei den eigenen Untersuchungen bei allen Tieren das Trommelfell und das Mittelohr unberührt. Es erfolgte also lediglich eine Reizung der Gehörgangsepidermis. Diese Versuchsanordnung steht im Gegensatz zu dem Vorgehen früherer Autoren, die Cholesteatome wie folgt zu erzeugen versuchten:

1) Durch direktes Einwandern von Plattenepithel über eine gesetzte Perforation ins Mittelohr.

2) Aus Epithelwucherungen der proliferierten Gehörgangshaut der lateralen Attikwand und des Trommelfells, als Folge einer experimentellen Otitis media.

Als Reizort für den getesteten Gewebekleber wurde an den eigenen Versuchen die hintere obere Gehörgangswand gewählt, da hier eine Proliferation der Epidermis begünstigt wird durch eine lockere, gefäßreiche Bindegewebsschicht in der Pars flaccida, die das Einwachsen von Plattenepithelzapfen erleichtert.

Auch GRÜNINGER (75) lokalisierte bei seinen Untersuchungen den Biokleber, allerdings in Verbindung mit Marbagelan, an dem oben genannten Ort. Er stellte fest, daß der Klebstoff besonders hautreizend wirkt und geeignet ist, die Proliferation des Plattenepithels und damit die Bildung von Cholesteatomen anzuregen.

GRÜNINGERs Ergebnisse können durch die eigenen Erfahrungen bestätigt werden. 63 % der behandelten Tiere zeigen Cholesteatome, 2/3 davon in den ersten 8 Wochen. Da bei diesen Tieren eine Otitis media nur in 3 Fällen festzustellen war, kann eine Mittelohrentzündung als Ursache ausgeschlossen werden.

Die Gehörgangsepidermis ist stets verbreitert, ebenso die laterale Attikwand und die Shrapnell-Membran, so daß wahrscheinlich die oben erwähnte Immigrationslehre bestätigt werden kann.

In diesem Zusammenhang muß die Tatsache erwähnt werden, daß eine Perforation des Trommelfells nie erfolgt ist, sondern die Cholesteatome im lockeren Bindegewebe der lateralen Attikwand oder der Pars flaccida entstanden sind und bei ihrer Größenzunahme die Mittelohrschleimhaut vor sich herschieben und so den Prussack'schen Raum einengen. Auch die isolierten Mittelohrcholesteatome zweier Tiere entstanden aus der Shrapnell-Membran, zeigen keinen Trommelfelldefekt und haben sich in das Epitympanon eingesenkt.

Erwartungsgemäß werden vor allem nach kurzer Versuchsdauer Fremdkörperriesenzellen nachgewiesen. Wahrscheinlich wird der größte Teil des Klebstoffes in den ersten Monaten phagozytiert. Die iatrogenen Veränderungen werden zunächst von Granulationsgewebe, in dem die Zellen für den Abtransport des Gewebeklebers gefunden werden, später durch das daraus entstehende Narbengewebe geschlossen.

Entzündungsreaktionen sind sowohl auf eine Wärmefreisetzung des Polymers als auch auf Resorptionsvorgänge zurückzuführen. Die teilweise beobachtete Knochenzerstörung wird wahrscheinlich durch mesenchymale Zellen im lockeren Bindegewebe an den Cholesteatomen verursacht.

Der in der Literatur häufig erwähnte Wachstumsdruck des Cholesteatoms kann keine Knochenresorption herbeiführen. Bei der bekannten Festigkeit des Knochengewebes hätten sich die Cholesteatome mit Sicherheit in den äußeren Gehörgang hineinentwickelt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 37 Kaninchen wurde die Reaktion der trommelfellnahen Gehörgangswand auf Reizung mit n - Butyl - 2 - Cyanoacrylat untersucht. Zur histologischen Auswertung kamen 32 Tiere, die nach 2, 4, 8, 16, 24 und 36 Wochen getötet wurden.

Zusammenfassend lauten die Ergebnisse:

Insgesamt wurde bei 30 Tieren eine Verbreiterung der Gehörgangsepidermis an den verschiedenen anatomischen Abschnitten wie Gehörgangshaut, laterale Attikwand und Shrapnell-Membran, erzeugt; außerdem entstanden 45 Cholesteatome, davon 3 im Mittelohr nach langer Reizdauer.

Damit erfüllt der Gewebekleber auf jeden Fall eine an ihn gestellte Forderung nicht, nämlich die erwünschte geringe Toxizität.

Durch diese Ergebnisse werden die Autoren bestätigt, die den Biokleber bisher mit äußerster Vorsicht benutzt haben oder von seiner Anwendung abgeraten haben.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ALBRECHT, W. Zur Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms. Acta oto-laryng. Stockholm 15 (1931) 375

ALBRECHT, W. Zur Cholesteatomgenese. Zschr. HNO-heilk. 32 (1933) 517

ALBRECHT, W. Die Bedeutung des lockeren Bindegewebes für die Entstehung des Cholesteatoms. Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-heilk. 157 (1950) 341

ALBRECHT, W. Ist das Mittelohr-Cholesteatom als Tumor aufzufassen. Zeitschr. Laryng. 31 (1952) 417

ALTMANN, F. Zur Pathogenese der Cholesteatome des Rec. epitympanicus. Mschr. Ohrenheilk. (Wien) 68 (1934) 271

BARGMANN, W. Histologie und mikroskop. Anatomie des Menschen. Aufl. Thieme Verlage Stgt. (1967)

BAYER, J. Über den Einfluß der exp. Otitis externa auf die Entstehung des Cholesteatoms. Inaug. Diss. Tüb. 1976

BECK, H. Kunststoffklebung mit Cyanoacrylaten an Sehnen und Knochengeweben. Langenbecks Arch.Klin.Chir. 316, 563 (1966)

BERBERICH, J. Das Mittelohrcholesteatom Passow-Schäfer Beitr.Anat.etc./Ohr, Berlin 26 (1927) 1

BETTAG, W. und KERSTING, G.
Neurochirurgische Indikationen zur Anwendung homologer lyophilisierter Dura und feingeweblicher Untersuchungen über die Transplantateinheilung bei gleichzeitiger Verwendung von Histoacryl.
Melsunger Med. Mitt. 43 (1969)

BEZOLD, F.
Cholesteatom, Perforation der Membrana flaccida Shrapnelli und Tubenverschluß – eine ätiolog. Studie.
Zschr. für Chrenheilk. 20 (1890) 5

BEZOLD, F.
Über das Cholesteatom des Mittelohres, klin. und therap. Teil.
Zschr. für Ohrenheilk. 21 (1891) 252

BILGER, G.
Die Wachstumsformen des geschichteten verhornten PLE's und die Cholesteatomgenese.
Inaug. Diss. 1963 Tüb.

CHALUPNIK, J.
HEYDA, N.
DOBIAS, J.
Zur Frage der biolog. Toleranz synthetischer Klebstoffe.
Aus Klebstoffe in der Chirurgie
Verlag der Wiener med. Akad. 1968
Herausg. R. GOTTLOB

CONTZEN, H.
Der derzeitige Stand der Gewebevereinigung durch klebende Antopolym.
Med. Mitt. (Mels.) 42:7 – 10 (1968)

CONTZEN, H.
Zusätzliche Sicherung konventionell hergestellter Gewebeverb. durch klebende Autopolymerisate.
Klebstoffe in der Chirurgie.
Verlag der Wiener med. Akad. 1968 (R. GOTTLOB)

COOPER, C.W.
GRODE, G.A. and
FALB, P.D.
Surgical adhesives
aus Klebstoffe in der Chirurgie
Verlag der Wiener med. Akad. 1968
Herausg. R. GOTTLOB

COOVER, H.W. Jr.
JOYNER, F.B.,
SHEARER, N.H., Jr.,
and
T.H. WICKER, Jr.
Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives
Soc. Plastics Engrs. J. 15: 413 (1959)

CURRAN, R.C.
Farbatlas der Histopathologie.
Springer-Verlag (1966)

CZARNECKI, H.
Erfahrungen mit Gewebeklebern bei der Tympanoplastik und bei Nasenkorrekturen.
Mschr. Ohr.hk. Wien 108 2 (1974) 85

DECHER, H.
Die Acrylate bei der Tympanoplastik .
HNO (Berl. 19, 239 - 241 (1971)

DÖDERLEIN, W.
Histologische Studien über Cholesteatombildg.
Zschr. für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde 26
(1930) 521

EIGLER, G.
Das Verhalten der hinteren oberen Gehörgangswand bei randständigen Perforationen.
HNO-Beiheft 2 (1950/51) 281

EITEL, M.
Das primäre Cholesteatom.
Inaug. Diss. Tüb. 1961

ELPERN, B.S. and
ELBROND, O.
Restoration of Ossicular Continuity with Methyl Methacrylate.
Arch. Otolaryng. 84 320 (1966)

ESCHER, F.
Klin. Beobachtungen zum Cholesteatomproblem.
Pract. Otol.-rhino-laryng. (Basel) 21 (1959) 91

FUJIWARA, K., ASAHI, N. and KONDO, Y.
Reconstruction of the ossicular chaniby the use of Tissue adhesives.
Otol Fuknoka 12:108 (1966)

GERLACH, H.
Die Verwendung von lyophilisierter Dura und Histoacrylgewebekleber bei der Rekonstruktion der hin. Gehörgangswand.
HNO 19 202 (1971)

GIEBEL, M.G.
Ergebnisse bei Klebungen mit versch. Klebern an versch. Geweben.
aus Klebstoffe in der Chirurgie
Verlag der Wiener med. Akad. 1968
Herausgeber R. GOTTLOB

GOTTLOB, R., REIMITZER, P. und FUMOVIC, J.
Untersuchungen zur Histotoxizität mehrerer Homologe von Cyanoacrylat-Gewebeklebern.
Zbl.Chir. 99, 225 - 227 (1974)

GRÜNINGER, G.
Über den Einfluß von Reizsubstanzen auf das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs und des Trommelfells beim Kaninchen.
Inaug. Diss. Tüb. 1975

GRZIWOK
Inaug. Diss. Tüb. 1977

HABERMANN, H.
Zur Entstehung des Cholesteatoms des Mittelohres.
Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 27 (1889) 42

HABERMANN, H.
Cholesteatomentstehung.
In Schwartzes Handbuch für Ohrenheilkunde I
Leipzig 1892

HÄRING, R.
Fortschr. Med. 86, 179 (1968)

HÄRING, R., MECHSNER, K. und VAUBEL, E.
Die Verklebung von Hautwunden nach Verletzungen. Med. Klin. 64:1240 (1969)

HARTUNG, H. und STAIB, I.
Wundheilung tierexp. Untersuchungen über Wundheilung nach Anwendung von 2 - Cyano-Acrylsäure - n - Butylester und Naht an versch. Organen. Aus Klebstoffe in der Chirurgie Verlag der Wiener med. Akad. 1968 Herausgeb. R. GOTTLOB.

HEISS, W. H.
Gewebeklebstoffe, Applikation, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten Med. Mitt. (Mels.) 42: 11-28 (1968)

HERRMANN, R.
Klin.histol. und exp. Untersuchungen zur Pathogenese des sekundären Mittelohrcholesteatoms. Habil.Schrift Tüb. 1959

HOFFMANN, E.
Verstärkungsoperationen in der Gefäßchirurgie. Verstärkungsoperationen bei Anarysmen, Anastomosen und Transplantaten. Langenbecks Arch.klin. Chir. 308:830 (1964)

KASTENBAUER, E.R.
Die Anwendung des Gewebeklebers Histoacryl bei der Tympanoplastik im Tierexperiment HNO 21 214 - 216 (1973)

KASTENBAUER, E.R.
Zur Frage der Verwendbarkeit des Gewebeklebers Histoacryl bei rhinoplast. Eingriffen. Z. Laryng. Rhinol. 52 (1973) 240

KAUFMANN, L.
Experimentelle Erzeugung v. Cholesteatomen. Berliner med. Zschr. 10 (1959) 52

KAUFMANN, R.S. The use of tissue adhesive (isobutyl cyanoacrylate) and topical steroid (0,1 percent dexamethasone) in experimental tympanoplasty.
Laryngoscope 84, 793 – 804 (1974)

KOIDE, Y. Foreign materials in tympanoplasty.
Ann. Otol Rhinol. Laryng., St. Louis 74:1055 (1965)

KOLMER, W. Gehörorgan, normale Anatomie, Kaninchen aus:
Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere
Rudolf JAFFE, Springer-Verlag 1931

KORT, J. Klebstoff in der Chirurgie.
U T B 90 Schattauer 1971

KOTTER, A. und MÜLLER, I. Darstellung der Gewebekleber im histolog. Bild aus Kunststoffe in der Chirurgie
Verlag der Wiener med. Akad. 1970
Herausg. R. GOTTLOB

KRUMPHOLZ, K. Zur Tympanoplastik mit Erhaltung des Gehörgangs
Mschr. Ohr.hk. Wien 108 2)1974) 85

LAMM Gewebekleber-Verwendungsmöglichkeiten in der operativen HNO-Heilkunde
Dtsch. Ges.wesen 37 (1972) 1331/1332

LANGE, W. Über die Entstehung der Mittelohrcholesteatome.
Zschr. HNO-Heilk. 11 (1925) 250

LANGE, W. Tiefeingezogene Membrana flaccida und Cholesteatom
Zschr. HNO-Heilk. 30 (1932) 575

LANGE, W. Ist das Cholesteatom ein Tumor?
Beih. zur Zschr. HNO-Heilk. 2 (1951) 337

LANGE, W. Zur Frage der Cholesteatomentstehung. Beih. zur Zschr. HNO-Heilk. 2 (1951) 337

LEHMANN, R. Toxicity of alkyl - 2 - cyanoacrylates. Arch. Surg. 93, 441 (1966)

LEONARD, F. Physikal chemical aspects of cyanoacrylate tissue adhesives. aus Klebstoffe in der Chirurgie Verlag der Wiener med. Akad. 1968 Herausg. R. GOTTLOB

LEWERS, D.T., JUST VIERA, J.O. and YEAGER, O.H. Lethal Properties of a Rapidly Polymerising Adhesive Arch. Surg. 87,4 (1963)

LICK, R. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Wundheilung nach Anwendung von Methyl-2-Cyano-acrylat Langenbecks Arch. Klin. Chir. 313, 699 (1965)

LINK, R. Zur Morphogenese des knöchernen Gehörganges Ihre Bedeutung für die Entstehung eines Cholesteatoms Zbl. HNO-Heilkunde 44 (1952) 7

MANASSE, P. Handbuch der pathologischen Anatomie des menschlichen Ohres. Verlag J.F. BERGMANN, Wiesbaden 1917

MANAX, W.G., FEEMSTER, J.A., IDEZUKI, Y., DIETZMANN, R.H. and LILLEHEI, R.C. Experiences with plastic adhesives in experimental surgery aus Klebstoffe in der Chirurgie Verlag der Wiener med. Akad. 1968 Herausg. R. GOTTLOB

MANAX, W.G., FEEMSTER, J.A., IDEZUKI, Y., DIETZMANN, R.H. and LILLEHEI, R.C.
Plastic adhesives-clinical application and future possibilities
aus Klebstoffe in der Chirurgie
Verlag der Wiener med. Akad. 1968
Herausg. R. GOTTLOB

MARX, H.
Pathologisch anatomische Demonstration von Cholesteatomfällen
Verlag Südwestdtsch. Hals-Nasen-Ohren-Ärzte
S 10 (1931)

MARX, H.
Handbuch der Ohrenheilkunde II
Jena, Gustav Fischer Verlag 1947

MATSUMOTO, Teruo:
Tissue Adhesives in Surgery
Hans Huber Publishers
Bern-Stuttgart-Vienna 1972
S 309 Tissue Adh. in Reconstructive Middle Ear Surgery

MAYER, O.
Über die Entstehung des Cholesteatoms des äußeren Gehörgangs
HNO-Arzt 29 (1938) 283

MAYER, O.
Entstehung der Attikcholesteatome
Acta-Oto-laryng., Stockholm 14 (193) 264

Mc. KELVIE, P.
J. Laryng. 83, 1105 - 1109 (1969)

MEYER, M.
Über Entstehung, knochenzerstörende Ausbreitung und theoretische Einordnung des sekundären Cholesteatoms und über seinen Einfluß auf die Pneumatisation des Warzenfortsatzes
Arch. Ohr.-Nasen-Kehlkopf-Lk. 139, 127 (1935)

MORGENSTERN, A. und KAISER, W. — Kunststoff als Allergen in der Stomatologie. Dtsch.med.Wschr. 80, 1743 (1955)

NEEF, H., PREUSSER, K.P. und PIEPER, S. — Histomorphologische Befunde nach Nierenkleben. Zbl.Chir. 94: 1629 (1969)

OEKEN, F.W. — Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1975

OTA, K., MIZUNO, K., UENO, A. and INOU, T. — Cyanoacrylate adhesives. Aus Klebstoffe in der Chirurgie. Verlag der Wiener med. Akad. 1968. Herausg. R. GOTTLOB

PANI, K.C. — Methods of localisation of the implanted homologous series of alpha cyanoacrylates in tissue sections. Aus Klebstoffe in der Chirurgie. Verlag der Wiener med. Akad. 1968. Herausg. R. GOTTLOB

RATHERT, Peter und POSER, Wolfgang — Gewebeklebstoffe in der Medizin. Wilhelm Goldmann Verlag München 1972

REYNOLDS, R.C., FASSET, D.W., ASTILL, B.D. and CASARETT, L.J. — Absorption of methyl-2-cyanoacrylate-2-^{14}C from full thickness skin incisions in the guinea pig and its fate in vivo. J. Surg.Res. 6, 132 (1966)

RICHLING, J. — Klebstoffe in der Chirurgie. Aus Klebstoffe in der Chirurgie. Verlag der Wiener med. Akad. 1968. Herausg. R. GOTTLOB

ROLLE, J. — Untersuchungen zur bakteriziden Wirkung der Gewebekleber

Aus Klebstoffe in der Chirurgie
Verlag der Wiener Akad. 1968
Herausg. R. GOTTLOB

RÜEDI, L. Cholesteatosis of the Attic
J. of Laryng. a. Otol 72 (1958) 593

RÜEDI, L. Pathogenese des Cholesteatoms
Pract. Oto-rhino laryng. (Basel) 33 (1971) 291ä

RÜEDI, L. Cholesteatoma formation in the middle ear in animal experiments
Acta-oto-rhino-laryng. (Stockholm) 50 (1960) 233

RUPP, H. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendung von autologem Knorpeltransplantat mit Hilfe des Gewebeklebers Histoacryl im Mittelohr von Kaninchen.
Inaug. Diss. Tüb. 1977

SADÉ, J. Epithelial invasion of intraossicular spaces
J. laryng.-Otol. (London) 83 (1972) 15

SAEGER, W., PLAGE, J. und PFALZ, R. Über den Abbau von verschiedenen biologischen Wundklebern und lyophilisierter Dura im Tierversuch.
Laryng. Rhinol. Otol 51/118

SANDRITTER, W. Histopathologie
6. Auflage F.K. Schattauer Verlag Stgt.-New-York (1975)

SCHNIEDER, E.A. Erfahrungen mit Gewebeklebern bei Mittelohroperationen
ORL (Basel) 34 227 - 239 (1972)

SCHNIEDER, E.A. und OSTERWALD, L. Mikrochirurgie des Ohres
HNO 18 : 115 (1970)

SCHOBEL, H. Bewährte und neue Rekonstruktionsmöglichkeiten des Schallleitungsapparates
Mschr. Ohrenheilk. 108, 84 - 85 (1974)

SCHRÖER, R. Entwicklungsgeschichtl. und exp. Untersuchungen zur Genese der Mittelohrcholesteatome
Arch. Ohr.-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 170 (1957) 265

SCHRÖER, R. Besonderheiten bei der exp. Cholesteatomerzeugung
HNO-Wegweiser 6 (1956) 116

SCHRÖER, R. Tierexperimentelle Studien zu genetischen Problemen des Mittelohrcholesteatoms
Zschr. Laryng. 41 (1962) 104

SCHWARZ, M. Die Einsenkung der Shrapnellmembran und ihre klin. Bedeutung
Arch. ONK-Hk. 131 (1932) 16

SCHWARZ, M. Familiäre Shrapnelleinsenkung. Zugleich ein Beitrag zur Genese des primären Cholesteatoms.
Erbbl. HNO-Arzt Leipzig 31 (1940) 11ä

SCHWARZ, M. Das Ohr - Cholesteatom.
Zschr. Laryng. Rhin. Otologie 41 (1962) 83

SIEDENTOP, K.H. Rekonstruktion der Gehörknöchelchen mit Gewebekleber (Histoacryl) bei Hunden
Laryngoscope 84, 1397 - 1403 (1974)

SMYTH, G.D.L. and KERR, A.G. Histoacryl as an ossicular adhesive
J. Laryng. (Lond.) 88, 539 - 542 (1974)

SMYTH, G.D.L. and KERR, A.G. Bucrylate als Klebstoff für Gehörknöchelchen
Arch. otolaryng. (chicago) 94, 129 - 131 (1971)

STEURER, O. Über das Cholesteatom des Mittelohrs
HNO-Heilk. 3 (1952) 219

SURJAN, L. und BODI, S. Die Verwendung von Gewebeklebern bei Tympanoplastiken
HNO 19, 201 (1971)

TROUPP, H. Methyl-2-cyanoacrylate (Eastman 910) in experimental vascular surgery
J. Neurosurg. 21 : 1067 (1964)

VESTERHAUGE, S. und SØRENSEN, H. The Histological Effect of an Adhesive in the middle-ear
Acta-Otolaryng. 76 : 431 -437 (1973)

VYSLONZIL, E. Über die Verwendungsmögl. von Klebern bei der Rekonstr. der unterbrochenen Gehörknöchelchenkette
In: Kunststoffe in der Chirurgie
v. R. GOTTLOB
Verlag der Wiener med. Akad. Wien, 1969
Symp. d. österr. Sektion d. Int. College of Surgeons
Innsbruck 13. - 16. II. 1969

WATSON, D.R. and MAGUDA, T.A. Sth. med. J. 58, 844 (1965)

WEISSBERG, D. Nonsuture end - to - side - anastomosis of small blood vessels
Surg. Gynec. Obstestr. 123, 341 (1966)

WITTMACK, K. Wie entsteht ein genuines Cholesteatom?
Arch.Ohr.-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 137 (1933) 306

WOODWARD, S.C. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives in the rat. Ann. Surg. 162, 113 (1965)

ZINNER, G. STREIMEL , G. und GOTTLOB, R. Nierenparenchymveränderungen und Steinbildung beim Kaninchen nach Applikation verschiedener Klebstoffe zur Versorgung von Polresektionen In: Klebstoffe in der Chirurgie Symposium Wien 1967 S. 241 Verlag der Wiener med. Akademie, Wien 1968

Am 13. September 1952 wurde ich, Günter NEIDHART, als Sohn des Sparkassenbeamten Josef NEIDHART und der Frau Emilie NEIDHART, geb. HOERRMANN, in Stuttgart geboren.

Nach dem Besuch der Lerchenrainschule und des Schickhardt-Gymnasiums von 1959 bis 1964 in Stuttgart und des Hohenstaufen-Gymnasiums ab 1964 in Göppingen, legte ich am 22. 6. 1971 dort die Reifeprüfung ab.

Nach Ableistung meines Wehrpflichtdienstes konnte ich mich im Sommersemester 1973 an der Universität Tübingen für das Fach Zahnmedizin immatrikulieren. Im März 1974 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität Tübingen ab. Nach fünf klinischen Semestern beendete ich am 14.6.1978 mein Zahnmedizinstudium an der Universität Tübingen mit dem Staatsexamen.

Herrn Professor Dr. Eberhard STEINBACH besten Dank für die Überlassung des Themas, seine freundliche Unterstützung und Beratung und seine arbeitsanspornenden Worte.

Ebenfalls danke ich Frau Köpschall und Fräulein Rohbock sehr für die Unterstützung und die Anweisungen beim Herstellen der Präparate.